UNTERSUCHUNGEN ZUR BEEINFLUSSUNG DER SCHILDDRÜSENFUNKTION DURCH VERSCHIEDENE PSYCHOPHARMAKA

(LITHIUM-SALZE, ANTIDEPRESSIVA UND NEUROLEPTIKA)

Roswitha Hofer

1981

Aus der Psychiatrischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr.H. Hippius

UNTERSUCHUNGEN ZUR BEEINFLUSSUNG DER SCHILDDRÜSEN FUNKTION DURCH VERSCHIEDENE PSYCHOPHARMAKA (LITHIUM-SALZE, ANTIDEPRESSIVA UND NEUROLEPTIKA)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

vorgelegt von
Roswitha Hofer aus
München
1980

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. H. Hippius
Mitberichterstatter: - - - -
Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 8.10. 1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

In Dankbarkeit meinen Eltern gewidmet

Diese Studie wurde in der Zeit von September 1977 bis Mai 1979 in der Psychiatrischen Klinik der Universität München angefertigt. Für ihre freundliche Unterstützung bin ich Dr.W.Greil, Dr. B. Wasilewski und Sr.A.Eichberger zu besonderem Dank verpflichtet.

Folgende Abkürzungen werden verwendet :

T_3	Trijodthyronin, Schilddrüsenhormon
T_4	Thyroxin, Schilddrüsenhormon
TSH	thyroid stimulating hormone, Thyrotropin, Hormon des Hypophysenvorderlappens
TRH	thyrotropin releasing hormone, Hormon des Hypothalamus
µg	Mikrogramm = 10^{-6} g
ng	Nanogramm = 10^{-9} g

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
1.1	Entdeckung von Lithium und seine Einführung in die Psychiatrie	1
1.2	Anwendungsbereiche von Lithium	2
1.3	Lithiumpräparate und Lithiumserumspiegel	3
1.4	Nebenwirkungen von Lithium	4
1.5	Kontraindikationen	5
1.6	Problemstellung der Arbeit	6
2.	METHODIK	7
2.1	Vorstellung des Patienten-Kollektivs	7
2.2	Meßmethoden	11
2.2 a	Anzahl und Zeitpunkt der Untersuchungen bei den einzelnen Gruppen	11
2.2 b	Schilddrüsenpathologie α) Klinische Untersuchung (Halsumfang, Strumapalpation, Hypothyreosesymptome) ß) Laborklinik (T_4, T_3, T_3-in-vitro-Test, TSH_1, TSH_2, ΔTSH)	12
2.2 c	Laborklinische Parameter von Leber-, Nieren- und Knochenmarksfunktion und vom Mineralstoffwechsel	13

		Seite
2.2 d	"Beschwerdeliste"	14
2.2 e	v.Zerssen-Selbstbefindlichkeitsbogen	15
2.2 f	Statistische Methoden	16
3.	ERGEBNISSE	17
3.1	Verlauf der Schilddrüsenfunktion bei der Lithium-Gruppe	17
3.2	Verlauf der Schilddrüsenfunktion bei der Antidepressiva-Gruppe	24
3.3	Verlauf der Schilddrüsenfunktion bei der Neuroleptika-Gruppe	25
3.4	Vergleich der Schilddrüsenparameter der einzelnen Gruppen im Querschnitt	27
3.4 a	Thyroxin	27
3.4 b	Trijodthyronin	29
3.4 c	T_3-in-vitro-Test	29
3.4 d	Thyreotropin vor und 25 min. nach Injektion von TRH	32
3.4 e	Streuung der Einzelwerte für Basal-TSH und ΔTSH bei den verschiedenen Versuchsgruppen	37
3.5	Korrelationskoeffizienten der Schilddrüsenparameter	39
3.6	Laborklinische Parameter von Leber-, Nieren- und Knochenmarksfunktion und vom Mineralstoffwechsel während Lithiummedikation	43

		Seite
3.7	Gewichtszunahme während Lithium	44
3.8	Ergebnisse der Strumapalpation	45
3.9	Auswertung der Beschwerdeliste und des v.Zerssen-Selbstbefindlichkeits-bogens	45
4.	DISKUSSION	48
4.1	Geschichtlicher Rückblick : Langzeit-wirkungen von Lithium auf die Schild-drüse	48
4.2	Besprechung eigener Ergebnisse	57
5.	ZUSAMMENFASSUNG	67
6.	LITERATURVERZEICHNIS	69
	LEBENSLAUF	

1. Einleitung

1.1 Entdeckung von Lithium und seine Einführung in die Psychiatrie

"Ein Zusammenhang zwischen endokrinen und psychischen Störungen ist seit rund 100 Jahren immer wieder vermutet worden. Eine der ältesten psychoendokrinologischen Hypothesen war die Vermutung eines Zusammenhangs zwischen Hypothyreose und Depression. Das Problem ist praktisch seit dem Rapport des Comittee of the Clinical Society von 1888 bis heute lebendig. Dieser Bericht hat einen Zusammenhang zwischen Hypothyreose und psychischer Störung (Depression) gezeigt." (39). Die Ähnlichkeiten zwischen beiden Krankheitsbildern gehen so weit, daß sowohl in psychiatrischen als auch in internen Kliniken bisweilen differentialdiagnostische Schwierigkeiten auftauchen.
Ein gleicher Sachverhalt, nämlich die Verbindung von psychiatrischer Wirksamkeit und einem strumogenen Effekt, ist bei dem Medikament Lithium gegeben. Lithium ist heute eines der am häufigsten verwendeten Medikamente in der Psychiatrie.
Ein junger schwedischer Chemiestudent, Johan August Arfwedson und sein bekannter Lehrer, Jon Jakob Berzelius, entdeckte Lithium-Sulfat 1817 bei dem Versuch, ein unbekanntes Mineral zu zerlegen (22). 1841 führte Lipowitz Lithium zur Behandlung der Gicht ein (22).
Gleichzeitig hat man es zur Behandlung von Harnsäuresteinen und rheumatischen Erkrankungen eingesetzt. Über 100 Jahre später, nach 1940, wurde

Lithiumchlorid als Salzersatz bei Patienten empfohlen, die zur Behandlung von Herzerkrankungen und Hypertonie kochsalzarme Diät benötigten (10). Zwischenfälle blieben nicht aus: etliche Todesfälle sorgten dafür, daß die Öffentlichkeit die Zurücknahme von Lithium vom Arzneimittelmarkt forderte (22). Trotzdem erlosch unter den Medizinern das Interesse an Lithium nicht: "Der Australier Cade berichtete 1949 von der erfolgreichen Behandlung manischer Erregungszustände mit Lithiumsalzen. Der Däne Morgens Schou konnte in den 50er Jahren die Befunde Cades bestätigen. Er entdeckte vor allem, daß bei Fortsetzung der Lithiumbehandlung das Wiederauftreten neuer manischer und auch depressiver Phasen unterdrückt werden konnte." (10).

1.2 Anwendungsbereiche von Lithium

Kurz nach seiner Einführung in die Psychiatrie war die Indikationsstellung für Lithium noch ziemlich weit. Außer den eben erwähnten Krankheitsbildern wurden z.B. auch Zwangsneurosen und cyclothyme Persönlichkeitsstrukturen mit Lithium behandelt (3).

Langsam haben sich jedoch 3 psychiatrische Indikationen herauskristallisiert:

1. die Prophylaxe bei der Zyklothymie (Hauptindikation für Lithium)
2. die Therapie der Manie, wobei wegen des verzögerten Wirkungseintrittes von Lithium bei Beginn der Behandlung auf ein Neuroleptikum meistens nicht verzichtet werden kann
3. "die Prophylaxe bei der schizoaffektiven

> Psychose, bei der die Wirksamkeit von Lithium allerdings weniger stark ausgeprägt ist als bei Patienten mit 'reinen' affektiven Erkrankungen. Lithium kann anscheinend nur die affektive, dagegen nicht die schizophrenieforme Symptomatik beeinflussen." (11).

Während einer Lithium-Prophylaxe nehmen Anzahl und Intensität der Krankheitsphasen der Zyklothymie deutlich ab, und zwar sowohl bei der bipolar verlaufenden Zyklothymie, bei der manische und depressive Phasen bestehen, als auch bei der monopolaren, bei der nur depressive Phasen vorliegen (10, 16). M.Schou mittelte 1976 die Ergebnisse der wichtigsten bisher vorhandenen Doppelblindstudien über die Wirksamkeit einer Lithium-Prophylaxe und errechnete 21% Krankheitsrückfälle in den mit Lithium behandelten Versuchsgruppen gegenüber 71% Rückfällen in den mit Placebo behandelten Kontrollgruppen (30). Dies entspricht einer Erfolgsquote von rund 80%. Die rezidivverhindernde Wirkung tritt allerdings erst nach 6 - 12 monatiger Lithiummedikation ein (16).

1.3 Lithiumpräparate und Lithiumserumspiegel

Lithium ist ein einwertiges, sehr reaktionsfähiges Alkalimetall, das besonders mit Natrium eng verwandt ist (16). Die bekanntesten Präparate in der Bundesrepublik sind Quilonum und die Retardform Quilonum retard, Hypnorex und Lithium-Duriles. Die Präparate enthalten verschiedene Salze, nämlich Lithium-Azetat, Lithium-Karbonat und Lithium-Sulfat.

Dabei ist es von untergeordneter Bedeutung, welches der Salze verwendet wird (11).

Nach oraler Zufuhr tritt Lithium praktisch in alle Gewebe über und reichert sich in besonderem Maße in Hypophyse, Schilddrüse und den Nebennieren an (35). Die Hauptmenge von Lithium wird renal ausgeschieden (16).

Wegen der geringen therapeutischen Breite und der großen interindivuellen Unterschiede in der Pharmakokinetik - der im Steady State erreichte Serumspiegel kann sich bei gleicher Dosierung um das Dreifache unterscheiden - muß der Lithium-Serumspiegel durch anfänglich wöchentliche Kontrollen individuell eingestellt werden. Er sollte 12 Stunden nach der letzten Tabletteneinnahme zwischen 0,8 und 1,2 mval/l betragen (10). In letzter Zeit werden auch niedrigere Lithiumspiegel zwischen 0,5 und 1,0 mval/l empfohlen.

1.4 Nebenwirkungen von Lithium

Leichte Nebenwirkungen, die am Anfang einer Lithium-Therapie auftreten können, verschwinden häufig nach 2 Wochen ohne Behandlung. Die Patienten klagen bisweilen über gastro-intestinale Störungen, Polyurie oder vermehrtes Durstgefühl. Ein feinschlägiger Tremor der Hände kann mit einem ß - Rezeptorenblocker (Propanolol) beseitigt werden (11, 10, 16).

B. Müller-Oerlinghausen hat in seiner "Berliner Lithium-Katamnese" die am häufigsten vorkommenden Nebenwirkungen einer Lithium-Langzeittherapie an-

gegeben: Tremor und Durst, Verminderung der Glucose-Toleranz, Verstärkung einer Akne neben reversiblen, unspezifischen EEG-Veränderungen, EKG-Veränderungen mit Senkung der T-Wellen und der Herzfrequenz. Ferner wäre zu nennen die Entstehung einer Struma, die aber leicht mit Schilddrüsenhormonen korrigierbar ist, bei meist normalen, seltener hypothyreoten Schilddrüsenwerten. Eine gewisse muskuläre Schwäche kann durch Veränderungen der peripheren neuromuskulären Funktion hervorgerufen sein. Manche Patienten klagen auch über erhebliche Müdigkeit und Gedächtnisausfälle. Im interpersonellen Bereich fallen bisweilen Akzentverschiebungen der Persönlichkeitsstruktur auf, da durch den Wegfall der eigentlichen Krankheit neurotische Persönlichkeitsanteile demaskiert werden können (12). Von Patientinnen wird eine gewisse Gewichtszunahme, die mit einer Lithium-Therapie verbunden sein kann, oft als sehr lästig empfunden. Abmagerungskuren dürfen jedoch nicht mit reduzierter Kochsalzzufuhr einhergehen, da bei Natriummangel die Ausscheidungsfähigkeit der Niere für Lithium abnimmt (10).

1.5 Kontraindikationen

Aus den Nebenwirkungen von Lithium ergeben sich die Kontraindikationen gegen eine langdauernde Behandlung mit diesem Medikament. Deren wichtigste ist die Niereninsuffizienz, da bei Ausscheidungsstörungen wegen der geringen therapeutischen Breite von Lithium leicht Intoxikationen auftreten können.

Herz- und Kreislauferkrankungen erhöhen das Risiko für den Patienten nur dann, wenn zugleich Saluretika und natriumarme Diät notwendig sind.

Auch bei Schwangerschaften, besonders im ersten Drittel, ist von einer Lithium-Medikation abzuraten. Bei den sogenannten "Lithium - Babies" fiel eine erhöhte Mißbildungsrate am Herzen und den großen Gefäßen auf (11). Außerdem wurde von einem mit angeborener Struma geborenen Baby berichtet, dessen Mutter während der Schwangerschaft mit Lithium behandelt worden war (29).

1.6 Problemstellung der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, die Veränderungen, die Lithium während der ersten drei Behandlungsmonate insbesondere an der Schilddrüse bewirkt, genau und umfassend darzustellen und mit denen zu vergleichen, die Antidepressiva und Neuroleptika verursachen. Hervorzuheben ist, daß die Untersuchungen in einem endemischen Jodmangelgebiet (Bayern) durchgeführt wurden. Bei den Lithium-Patienten wurden auch die Leber- und Nierenfunktionswerte kontrolliert. Fragebögen erfaßten die psychischen Veränderungen, die als Begleiterscheinungen einer Lithium-Behandlung zu beobachten waren.

2. Methodik

2.1 Vorstellung des Patienten-Kollektivs

Die vorliegende Studie vergleicht die Einflüsse von verschiedenen Psychopharmaka auf die Schilddrüsenfunktion.
Dabei wurden untersucht:

1. 9 Patienten, die auf eine Langzeitbehandlung mit Lithium-Salzen eingestellt wurden,
2. 7 Patienten, bei denen eine Behandlung mit Antidepressiva begonnen wurde,
3. 6 Patienten, die man mit Neuroleptika zu behandeln begann.

Das Hauptgewicht lag dabei auf der Lithium-Untersuchungsgruppe, die während der ersten drei Monate ihrer Lithium-Medikation weiteren internistischen und psychiatrischen Untersuchungen unterzogen wurde.

Alle 22 Patienten wurden stationär in der psychiatrischen Klinik der Universität München behandelt.

Die folgende Tabelle zeigt die Versuchsgruppen hinsichtlich ihrer Alters- und Geschlechtsverteilung.

Tabelle 1 : Alters- und Geschlechtsverteilung der Versuchsgruppen

Gruppe	Lithium n = 9	Antidepr. n = 7	Neurolept. n = 6
Alter	40,9 J. (22,5 - 62 J)	49,8 J. (36 - 65 J)	39,4 J. (20 - 58 J)
♂	3	0	4
♀	6	7	2

Das Überwiegen der weiblichen Patienten im Untersuchungsgut (15 ♀ : 7 ♂) erklärt sich aus der großen Zahl der affektiven Psychosen (ICD 296.0 - 296.3 ; 13 Patienten = 59%), an denen Frauen im Durchschnitt häufiger erkranken als Männer.
9 Patienten (41%) waren mit schizophrener oder paranoider Symptomatik (ICD 295.1, 295.3, 295.7, 297.1) erkrankt.
Die Diagnosen wurden von den behandelnden Psychiatern der Universitätsklinik gestellt.
Das durchschnittliche Alter der Patienten bis zum Zeitpunkt der ersten Manifestation der Krankheit betrug 33 Jahre (zwischen 16 und 60 Jahren).
Die meisten Patienten waren schon mehrmals in psychiatrischen Kliniken behandelt worden, im Durchschnitt 2,4 mal (zwischen 0 und 10 mal).

Über ein Drittel aller Patienten wies eine positive Familienanamnese auf, d.h. ein naher Verwandter war psychiatrisch erkrankt.

Wie heute allgemein üblich, erhielten viele Patienten (45,4%) eine psychiatrische "Mischtherapie", d.h. zu einer vorwiegend antidepressiven Medikation wurden zugleich geringe Dosen eines Neuroleptikums verordnet und umgekehrt. Auch die Lithiumpatienten mußten aus therapeutischen Gründen zusätzlich Antidepressiva oder Neuroleptika erhalten.
Die am häufigsten verwendeten Medikamente sind in Tabelle 2 aufgeführt. Genauere Angaben zu den einzelnen Patienten finden sich in Tabelle 3.

Tabelle 2: Übersicht über die am häufigsten verordneten Antidepressiva und Neuroleptika

Antidepressiva	Neuroleptika
Alival ® (Nomifensin)	Fluxanol ® (Flupentixol)
Anafranil ® (Clomipramin)	Haldol ® (Haloperidol)
Jatrosom ® (Trifluoperazin) (Trancylcypramin)	Leponex ® (Clozapin)
Noveril ® (Dibenzepin)	Melleril ® (Thioridazin)
Saroten ® (Amitryptilin)	Neurocil ® (Levomepromazin)
Laroxyl ®	
Tofranil ® (Imipramin)	

Tabelle 3 gibt für die einzelnen Patienten der drei Untersuchungskollektive einen kurzen Überblick über Art und Verlauf der psychischen Erkrankung, wobei auch die psychopharmakologische Haupt- und Zusatzmedikation angegeben wird. Nicht-psychiatrische Medikamente, wie Herz-, Kreislauf- und leichte Schlafmittel oder Laxantien werden dabei nicht besonders erwähnt, soweit sie nach dem heutigen Forschungsstand keinen nennenswerten Einfluß auf die zu untersuchende Schilddrüsenfunktion haben. Die einzige Ausnahme bilden die Kontrazeptiva, die bei der Auswertung der Testergebnisse berücksichtigt wurden.

Kein Patient wurde während des Untersuchungszeitraumes mit einem Schilddrüsenpräparat behandelt.

Die Schilddrüsenanamnese eines Probanden galt als positiv, wenn entweder über einen längeren Zeitraum ein Schilddrüsenpräparat, meist Novothyral ® (Trijodthyronin, Thyroxin), eingenommen wurde, oder eine Strumaresektion vorgenommen worden war.

Tabelle 3 : Überblick über Art und Verlauf der psychiatrischen Erkrankung, psychopharmakologische Haupt- u. Zusatzmedikation, sowie über die Schilddrüsenanamnese bei allen Patienten der drei Untersuchungsgruppen (A = Antidepressiva, N = Neuroleptika, Ak = Antikonzeptiva)

Name	♀/♂	Diagnose	Alter der 1. Manifestation	psychiat. Familienanamnese	Zahl der Krankenhausaufenthalte	Schilddrüsenanamnese	Hauptmedikation	psych. Zusatzmedikation
Lithium-Gruppe								
M.A.	♀	296.2	60 J.	+	3	ø	Lithium	A
K.K.	♂	296.1	24 J.	+	3	+	Lithium	N
R.E.	♀	296.3	49 J.	+	0	+	Lithium	A/N
K.D.	♀	295.7	25 J.	ø	1	ø	Lithium	A/N
G.L	♂	296.1	24 J.	ø	1	+	Lithium	N
G.A.	♀	295.7	26 J.	ø	2	ø	Lithium	N/A
K.T.	♀	296.1	20 J.	ø	2	ø	Lithium	N
S.W.	♂	296.2	21 J.	+	1	ø	Lithium	A
R.U.	♀	295.7	18 J.	ø	1	ø	Lithium	N
Antidepressiva-Gruppe								
H.K.	♀	296.2	38 J.	+	1	ø	Tofranil	N
P.E.	♀	296.2	21 J.	+	2	+	Saroten	ø
P.F.	♀	296.0	56 J.	ø	3	ø	Tofranil	ø
P.M.	♀	296.2	34 J.	+	4	+	Noveril, Saroten	N
S.A.	♀	296.2	44 J.	ø	> 6	ø	Tofranil, Anafranil	ø
T.T.	♀	296.2	40 J.	ø	3	ø	Saroten	ø
W.T.	♀	296.0	38 J.	ø	10	ø	Noveril	ø
Neuroleptika-Gruppe								
N.A.	♀	297.1	58 J.	ø	0	+	Haldol, Semap	ø
H.M.	♂	295.3	30 J.	ø	0	ø	Haldol	ø
K.K.	♂	295.3	16 J.	ø	>10	+	Leponex, Melleril	ø
H.H.	♀	295.7	41 J.	ø	0	ø	Leponex	ø
F.T.	♂	295.1	20 J.	ø	0	ø	Haldol, Melleril, Fluxanol	ø
S.B.	♂	295.7	20 J.	+	0	+	Haldol, Melleril, Fluxanol	ø

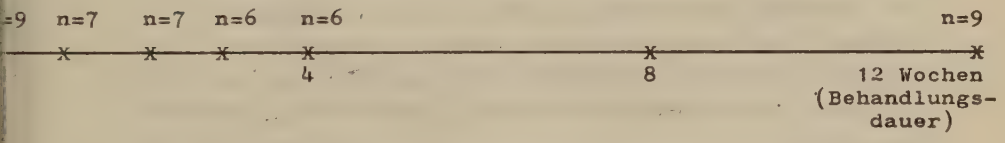
2.2 Meßmethoden

2.2 a) Anzahl und Zeitpunkt der Untersuchungen bei den einzelnen Gruppen

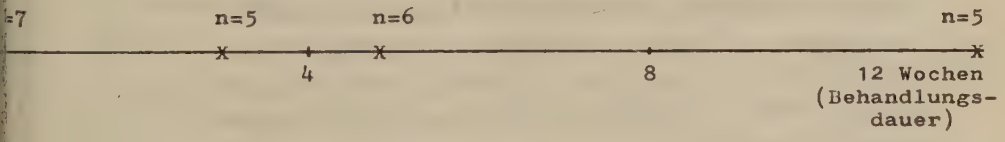
Die Tests konnten aus klinikinternen Gründen nicht in völlig gleichem Rhythmus durchgeführt werden. Tabelle 4 gibt eine schematische Übersicht über die Untersuchungstermine der einzelnen Gruppen im Behandlungsverlauf.
Die Kreuze kennzeichnen die einzelnen Testtermine; " n " ist die Zahl der getesteten Probanden.

Tabelle 4: Übersicht über die Untersuchungstermine der einzelnen Gruppen. " n " ist die Zahl der getesteten Probanden.

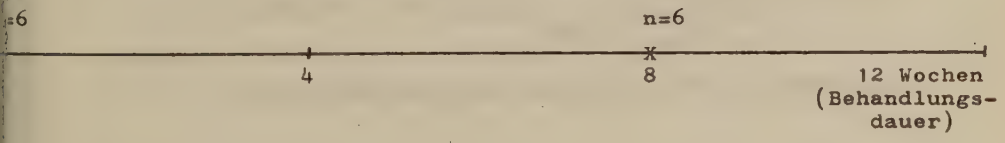
Lithium - Gruppe (n = 9)



Antidepressiva - Gruppe (n = 7)



Neuroleptika - Gruppe (n = 6)



Die Lithium-Gruppe wurde vor Einstellung auf Lithium, nach Behandlungsbeginn 4 mal in wöchentlichem Abstand und 3 Monate nach der ersten Lithium-Einnahme getestet.
Die Antidepressiva-Gruppe wurde ebenfalls vor Behandlungsbeginn, dann 3 und 5 Wochen und 3 Monate nach der ersten Medikamenteneinnahme einem Test unterzogen.
Die Neuroleptika-Gruppe konnte nur zweimal untersucht werden: vor Behandlungsbeginn und zwei Monate danach.

2.2 b) Schilddrüsenpathologie

α) klinische Untersuchung (Halsumfang, Strumapalpation, Hypothyreosesymptome)

Am Anfang jeder Untersuchung wurde der Halsumfang gemessen und die Schilddrüse palpiert. Als Struma I° galt eine bei zurückgebeugtem Hals tastbare, jedoch bei normaler Kopfhaltung nicht sichtbare Struma. Struma II war eine auch bei normaler Kopfhaltung sichtbare Struma. Besonders schwierig zu klassifizierende Fälle wurden den Untergruppen 0/I° und I/II° zugeteilt.
Bei der weiteren internistischen Untersuchung galt außerdem besondere Aufmerksamkeit Hypothyreose - Symptomen, wie einer kalten oder trockenen Haut, Ödemen oder verlangsamten Sehnenreflexen. Vor und etwa 35 Minuten nach TRH-Injektion wurden Blutdruck und Puls gemessen.

β) Laborklinik (T_4 , T_3 , T_3-in-vitro-Test, TSH_1 , TSH_2 , ΔTSH)

Zur Erhebung der nachstehend aufgeführten labor-

klinischen Parameter wurde bei allen Patienten Blut abgenommen. Für den TRH-Test wurden dann 200 µg Thyreotropin-Releasing-Hormon (0,2 mg Relefakt - TRH) iv. injiziert und nach 25 Minuten nochmals Blut abgenommen. Aus dem gesamten Blut wurden im endokrinologischen Labor der Universitätsklinik Rechts-der-Isar folgende Parameter bestimmt:

1.) Gesamt-Thyroxin (T_4-CBPA) durch einen Protein-Bindungstest
2.) Gesamt-Trijodthyronin (T_3-RIA) durch einen Radioimmunassay
3.) Bestimmung der freien Bindungskapazitäten der Serum-Eiweißkörper mit Hilfe einer T_3- Sephadex-Bindung (T_3- in-vitro-Test)
4.) Thyreotropin vor und 25 Minuten nach Injektion von TRH (TSH_1 oder Basal-TSH, oder TSH_2) mit der Doppel-Antikörperbestimmung

Für alle diese Bestimmungen wurden vom endokrinologischen Labor Rechts-der-Isar eigene Testbestecke zusammengestellt.
Der TRH-Test wurde bei allen Patienten (Lithium-, Antidepressiva-, Neuroleptika-Gruppe) durchgeführt.

2.2. c) Laborklinische Parameter von Leber-, Nieren- und Knochenmarksfunktion und vom Mineralstoffwechsel

Um den Einfluß von Lithium auf die Zusammensetzung des Blutbildes, auf die Funktion von Leber, und Niere und den Mineralstoffwechsel zu erfassen,

wurden bei der Lithium-Gruppe bei jeder Untersuchung folgende blutchemische Parameter mitbestimmt:

1.) ein großes Blutbild (Hämoglobin, Hämoglobingehalt der Erythrozyten, Bestimmung der Erythrozyten- und Leukozytenzahl, Anfertigung eines Ausstrichpräparates zur Differenzierung von Stabkernigen, Segmentkernigen, Eosinophilen und Lymphozyten)
2.) für die Leberfunktion: Gesamtbilirubin, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) und Glutamat-Pyrovat-Transaminase (GPT)
3.) als Parameter für die Nierenfunktion: Kreatinin im Serum
4.) für den Mineralstoffwechsel: Natrium und Kalium
5.) der Lithium-Serumspiegel, der atomabsorptionsspektralphotometrisch bestimmt wurde

Diese Messungen wurden im Labor der Psychiatrischen Universitätsklinik München durchgeführt.

2.2. d) "Beschwerdeliste"

Bei der Lithium-Gruppe füllte der Untersucher außerdem bei jedem Test nach Angaben des Patienten eine "Beschwerdeliste" aus, deren Items - von Dr.Greil[1] und Dr.Wasilewski[2] zusammengestellt - Symptomenkomplexe einer Unter- bzw. Überfunktion der Schilddrüse, sowie häufig auftretende Nebenwirkungen einer Lithiumtherapie umfaßten. (Liste liegt bei!)

[1] Psychiatrische Klinik der Universität München
[2] Stipendiat der Alexander-von-Humboldt-Stiftung

Als Hyperthyreosesymptome galten z.B. Erscheinungen eines gesteigerten Stoffwechsels,wie Gewichtsabnahme trotz guten Appetits, Durst, häufiger Stuhlgang, vermehrtes Schwitzen und Wärmeintoleranz, sowie Herzklopfen, Belastungsdyspnoe und Exophtalmus. Typische Hypothyreosesymptome waren Appetitminderung, Gewichtszunahme und Obstipation, Störungen des Wärmehaushalts wie vermehrte Kälteempfindlichkeit und vermindertes Schwitzen, Entstehung einer Struma, Ausbildung von Ödemen (bes. prätibial), sowie zunehmende Müdigkeit und Antriebsarmut. Auf dem beiliegenden "Beschwerdebogen" sind zahlreiche mögliche Nebenwirkungen einer Lithium-Therapie aufgeführt. Hier sollen nur deren wichtigste erwähnt werden: Akne, Haarausfall, Mundtrockenheit und schlechter Geschmack im Mund neben Übelkeit, Erbrechen, Magenschmerzen, Gewichtszunahme, Polyurie, Prurigo, Sehstörungen, Schwindel und Tremor.
Mögliche Nebenwirkungen von Lithium auf psychischem Gebiet waren Abnahme der Gedächtnisfunktion und der Kreativität.
In der Rubrik "Hyperthyreose" konnten maximal 36 Punkte erreicht werden; die Höchstzahl für "Hypothyreose" betrug 33 Punkte, für die "Lithium - Nebenwirkungen" dagegen 99 Punkte.

2.2. e) v.Zerssen-Selbstbefindlichkeitsbogen

Zur psychologischen Selbst-Beurteilung füllten alle Lithium-Patienten vor oder nach der körperlichen Untersuchung (d.h. zwischen 8 und 12 Uhr am Vor-

mittag) beiliegenden "v.Zerssen-Selbstbefindlichkeitsbogen" aus. Diese aus 28 Eigenschaftspaaren bestehende eindimensionale Befindlichkeitsskala eignet sich besonders zur fortlaufenden Registrierung des subjektiven Befindens eines Patienten mit affektiven Störungen. 56 Punkte kennzeichnen den höchsten Grad einer Depression.(43)

2.2. f) Statistische Methoden

Für jede Untersuchung wurden die Mittelwerte der einzelnen Gruppen berechnet und mit Hilfe des Student-t-Tests für gepaarte Daten auf signifikante Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert geprüft. Untereinander wurden die Mittelwerte der einzelnen Gruppen mit dem Student-t-Test für ungepaarte Daten verglichen. Das Signifikanzniveau lag bei $p < 0{,}05$.

3. Ergebnisse

3.1 Verlauf der Schilddrüsenfunktion bei der Lithiumgruppe

In den folgenden drei Abschnitten werden die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen dargelegt, wobei in den ersten beiden nur die Auswirkungen der Medikamente auf die Schilddrüse berücksichtigt werden. Zuerst wird jede Gruppe (Lithium-, Antidepressiva-, Neuroleptika-Gruppe) für sich im Längsschnitt betrachtet, d.h. die Ergebnisse werden im zeitlichen Verlauf gesehen. Dann werden die Ergebnisse der verschiedenen Gruppen querschnittartig miteinander in Beziehung gesetzt. Der dritte Abschnitt befaßt sich mit weiteren internistischen und psychiatrischen Untersuchungen, die nur bei der Lithium-Gruppe durchgeführt wurden.

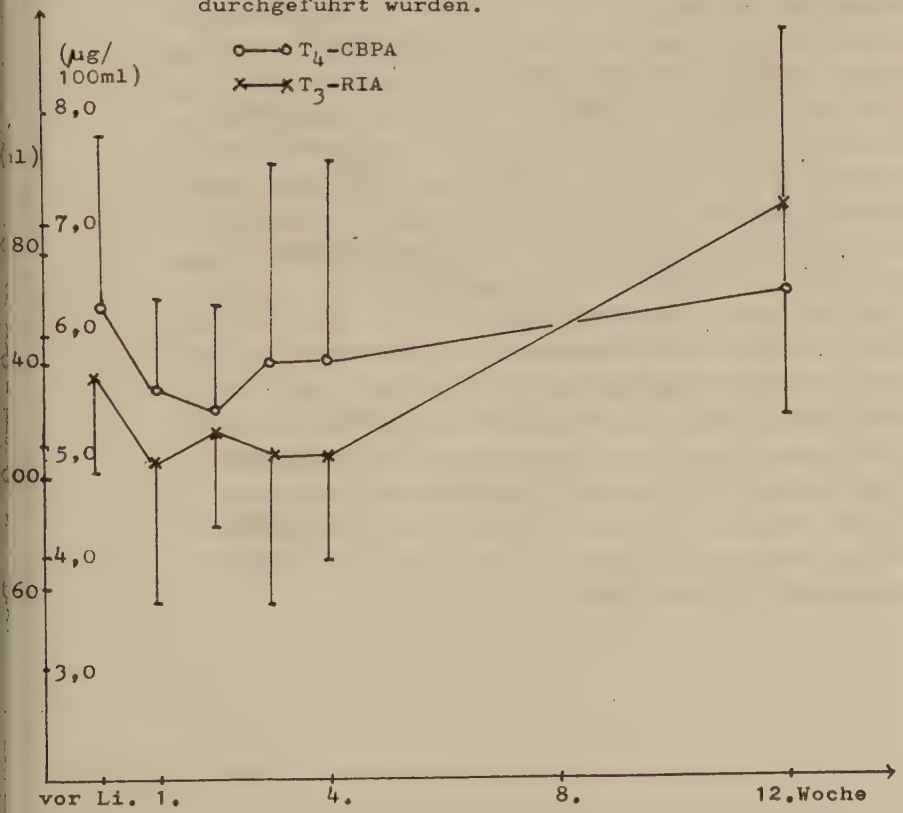


Abb. 1 : Thyroxin- und Trijodthyronin-Mittelwert der Lithium-Gruppe im Behandlungsverlauf

Wie aus Abbildung 1 ersichtlich ist, sinkt der Thyroxinmittelwert der Lithiumgruppe in den ersten zwei Behandlungswochen ab. Der Ausgangswert von T_4 beträgt 6,29 $\pm$ 1,59 µg/100 ml gegenüber einem Wert von 5,28 $\pm$ 1,03 µg/100 ml nach zwei Wochen. Dieses Absinken erreicht, gerechnet mit dem Student-t-Test für gepaarte Daten, annähernd statistische Signifikanz: $p = 0,07$. In der dritten Woche folgt jedoch wieder ein Anstieg des T_4 - Mittelwertes auf 5,81 $\pm$ 1,78 µg/100 ml, eine Tendenz, die sich, wenn auch in abgeschwächter Form, auch nach dreimonatiger Lithiummedikation noch feststellen läßt:
T_4 = 6,46 $\pm$ 2,3 µg/100 ml nach drei Monaten Lithiumbehandlung.
Damit ist der Ausgangswert wieder erreicht, und sogar um Geringes übertroffen. Zu bemerken ist, daß bei 5 der 9 Patienten der T_4 - Wert zwischen dem ersten und dem dritten Behandlungsmonat leicht ansteigt, bei einer Patientin sogar über den Normbereich erhöht ist. (T_4 von M.A. = 11,7 µg/100 ml).
Bei drei Patienten fällt der Thyroxinspiegel im zweiten und dritten Behandlungsmonat ab.
Der Trijodthyronin-Durchschnittswert (T_3 - RIA) der Lithium-Untersuchungsgruppe verhält sich nach anfänglichem Absinken von 136,2 $\pm$ 33,5 ng/100 ml auf 105,9 $\pm$ 42,3 ng/100 ml nach der ersten Behandlungswoche im weiteren Verlauf des ersten Monats fast spiegelbildlich zum Thyroxinwert. Einem Absinken des T_4 - Werts entspricht ein (möglicherweise kompensatorischer) Anstieg von T_3 - RIA und umgekehrt. (siehe Abb. 1)

Im dritten Monat wird ein steiler Anstieg des T_3 - Mittelwertes bis an die obere Grenze des Normbereichs beobachtet: T_3 = 200,1 ± 76,6 ng/100 ml am Ende der dreimonatigen Einstellungsphase. Dieser Anstieg ist gegenüber dem Ausgangswert statistisch signifikant. (p = 0,04). 5 von 9 Patienten liegen mit ihren T_3 - Werten nach drei Monaten oberhalb der oberen Normgrenze von 200 ng/100 ml. Ein Patient (K.K.) weist sogar einen T_3 - Wert von 307 ng/100 ml auf.

Der T_3-in-vitro-Test erfaßt die Relationen der peripheren Schilddrüsenhormone T_3 und T_4 und der Hormonbindungskapazität der Serumeiweißkörper und gibt dieses Verhältnis in Prozentzahlen an.

An diesem Wert ändert sich bei der Lithium-Gruppe während der ersten drei Behandlungsmonate, abgesehen von einem signifikanten Anstieg von 54,15 ± 7,6 % als Ausgangswert auf 62,06 ± 2,4 % nach zwei Wochen nicht viel. Der Endwert (59,4 ± 5,3 %) liegt um ein Geringes über dem oben erwähnten Ausgangswert, was aber statistisch gesehen keine Bedeutung hat.

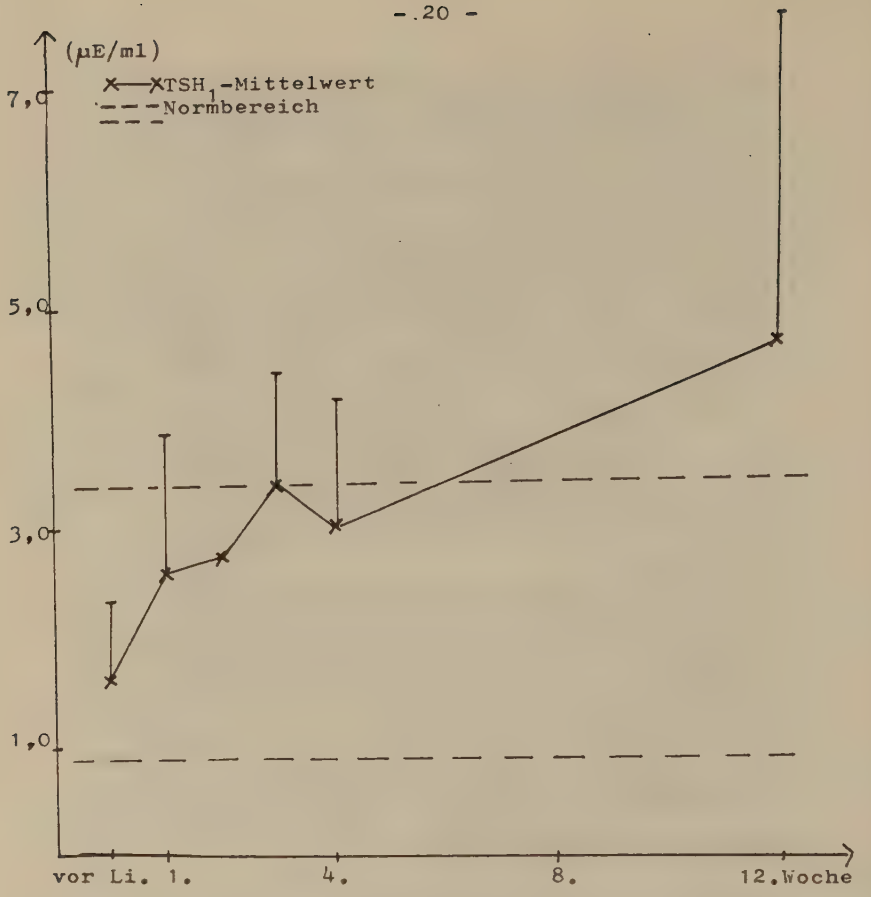


Abb. 2 : Basal-Thyreotropin-Mittelwert der Lithium-Gruppe

Am deutlichsten zeigt sich der Einfluß von Lithium auf die Schilddrüsenfunktion im sogenannten TRH-Test. In Abbildung 2 läßt sich ein deutlicher Anstieg des Basal-TSH-Mittelwertes (Thyreotropin-Spiegel vor Injektion von TRH, = TSH_1) während der Lithium-Medikation verfolgen.

Der TSH_1- Mittelwert der zweiten Behandlungswoche von 2,75 ± 0,57 µE/ml ist bereits signifikant vom Ausgangswert 1,64 ± 0,68 µE/ml verschieden, (p = 0,01) um schon in der dritten Woche zur oberen Grenze des Normbereichs 3,4 µE/ml anzusteigen. Zu diesem Zeitpunkt liegen die TSH_1 - Werte von 3 der 9 untersuchten Patienten oberhalb des Normbereichs.
In der vierten Woche sinkt der TSH_1 - Mittelwert wieder unter die obere Grenze des Normbereichs: TSH_1 = 3,04 ± 1,12 µE/ml, ein Wert, der vom Ausgangswert aber immer noch signifikant verschieden ist (p = 0,02). Im weiteren Verlauf steigt der Basal-TSH-Wert wieder deutlich an und erreicht am Ende des dritten Monats einen Wert von 4,7 ± 2,92 µE/ml, der mit p = 0,01 signifikant über dem Ausgangswert liegt. Die Basal-TSH-Werte von $^2/_3$ der Patienten liegen jetzt oberhalb des Normbereichs. Ein männlicher Patient (K.K.) wies dabei den Spitzenwert von 11,7 µE/ml auf.
Abbildung 3 zeigt das kontinuierliche Ansteigen des TSH_2 - Mittelwertes (Thyreotropinspiegel 25 Minuten nach iv.-Injektion von TRH) während der dreimonatigen Einstellungsphase auf Lithium. Die untere Kurve kennzeichnet maßstabsgerecht den Verlauf des TSH_1 - Mittelwertes zum Vergleich. Die schraffierte Fläche ist die Differenz der beiden TSH-Werte: ΔTSH. Aus Abbildung 3 wird ersichtlich, daß der Wert von ΔTSH kaum vom Basal-TSH-Spiegel beeinflußt wird, sondern hauptsächlich durch die Schwankungen des TSH_2 - Spiegels

bestimmt wird. Daher verlaufen die Werte von TSH_2 und ΔTSH weitgehend synchron. Beide sind nach zwei Wochen Behandlung erstmals signifikant von ihrem Ausgangswert verschieden ($p = 0,01$). Die Ausgangswerte betragen $11,16 \pm 5,2$ µE/ml für TSH_2, bzw. $9,51 \pm 4,96$ µE/ml für ΔTSH. Beide Werte liegen somit im Normbereich, dessen obere Grenze für beide Parameter 20 µE/ml beträgt.

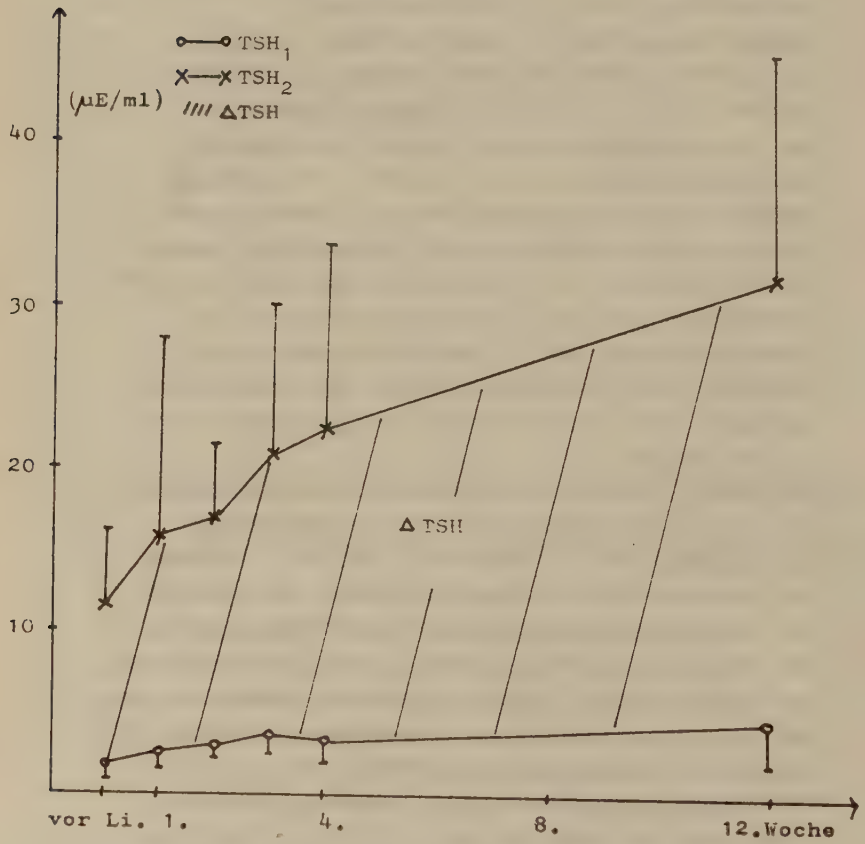


Abb. 3 : Verlauf der Thyreotropin-Mittelwerte vor und nach TRH-Injektion bei der Lithium-Gruppe

Der TSH_2 - Mittelwert erreicht diese obere Grenze bereits nach dreiwöchiger Lithiumbehandlung und steigt bis zum Ende der dreimonatigen Einstellungsphase auf 31,38 ± 13,99 µE/ml an. Der ΔTSH-Wert hat mit einem Endwert von 26,71 ± 11,86 µE/ml erst nach drei Monaten die obere Normgrenze überschritten. Der Unterschied zwischen Ausgangs- und Endwerten ist für beide Parameter statistisch hochsignifikant: p_{TSH_2} = 0,0007; $p_{\Delta TSH}$ = 0,0005. Es bleibt noch zu erwähnen, daß eine Patientin (R.E.) sowohl mit dem TSH_2- als auch mit dem ΔTSH-Wert bereits vor Beginn der Behandlung mit Lithium etwas über der oberen Normgrenze liegt. Als Vorbehandlung hatte sie nur das Antidepressivum Saroten® in geringer Dosierung erhalten. Die Patientin weist aber eine positive Schilddrüsenanamnese auf; bei ihr wurde vor 10 Jahren eine Strumaresektion vorgenommen, danach nahm sie gelegentlich das Medikament Novothyral® ein. Da der TSH_2-Wert vor Behandlung mit 22,9 µE/ml nur geringfügig über dem Normbereich liegt, wurde die Patientin aus der Untersuchungsgruppe nicht ausgeschlossen. Auch ihre übrigen TSH_2-Werte, die während der Einstellung auf Lithium ermittelt wurden, liegen alle über dem Normbereich.

Tabelle 5 : Mittelwerte der Schilddrüsenparameter bei der Lithium-Gruppe (n = 9)

	Vor Li.	1. Wo.	2. Wo.	3. Wo.	4. Wo.	3 Mon.
T_4 (µg/100ml)	6,29 ± 1,6	5,56 ± 0,9	5,28 ± 1,0	5,81 ± 1,8	5,8 ± 1,7	6,46 ± 2,3
T_3 (ng/100ml)	136,2 ± 33,5	105,9 ± 42,3	116,9 ± 34,4	107,1 ± 42,1	108,3 ± 38,2	200,1 ± 76,6
TSH_1 (µE/ml)	1,64 ± 0,7	2,63 ± 1,2	2,75 ± 0,6	3,42 ± 1,0	3,04 ± 1,1	4,7 ± 2,9
TSH_2 (µE/ml)	11,16 ± 5,2	15,63 ± 12,2	16,58 ± 5,1	20,07 ± 10,2	22,2 ± 11,6	31,38 ± 14,0
ΔTSH (µE/ml)	9,51 ± 5,0	12,97 ± 11,1	13,84 ± 4,6	16,66 ± 9,8	19,28 ± 10,9	26,71 ± 11,9

3.2 Verlauf der Schilddrüsenfunktion bei der Antidepressiva-Gruppe

Bei dem Patientenkollektiv, das auf Behandlung mit Antidepressiva eingestellt wurde, ändert sich im Verlauf der ersten drei Monate an den untersuchten Schilddrüsenparametern nichts Wesentliches. Keiner der Mittelwerte ist vom Ausgangswert signifikant verschieden. (Tests nach 3 und 5 Wochen und nach 3 Monaten Antidepressivabehandlung)

Der Thyroxinmittelwert sinkt innerhalb der dreimonatigen Einstellungsphase von 7,5 ± 2,3 µg/100 ml auf 6,98 ± 1,7 µg/100 ml, der T_3-Mittelwert von 208,4 ± 66,9 ng/100 ml auf 144,6 ± 35,7 ng/100 ml. Der T_3-Mittelwert vor Behandlung liegt etwas über dem Normbereich (obere Grenze 200 ng/100 ml), wie überhaupt auffällt, daß 30% aller ermittelten T_3-Einzelwerte über dem Normbereich liegen.

Die Parameter des TRH-Tests (TSH_1, TSH_2, ΔTSH) zeigen synchrone Schwankungen. Innerhalb der ersten drei Wochen sinken sie ab, erreichen aber nach drei Monaten ungefähr die Höhe der Ausgangswerte wieder. Die einzelnen Mittelwerte sind in Tabelle 6 zusammengefaßt.

Tabelle 6 : Mittelwerte der Schilddrüsenparameter bei der Antidepressiva-Gruppe (n = 7)

	vor A.	3. Wo.	5. Wo.	3 Mon.
T_4 (µg/100ml)	7,5±2,3	7,06 ± 1,7	7,1 ± 2,5	6,98 ±1,7
T_3 (ng/100ml)	208,4 ± 66,9	175,5 ± 22	174,5 ± 50,5	144,6 ± 35,7
TSH_1 (µE/ml)	2,7±2,4	1,68 ± 0,9	2,02 ±1,3	2,3 ± 2,1
TSH_2 (µE/ml)	16,5 ± 15,5	12,3 ± 8,3	15,8 ± 12,5	16,26 ± 16,5
ΔTSH (µE/ml)	13,8 ± 13,6	10,7 ± 7,4	13,8 ± 11,2	13,98 ± 14,5

Es muß noch einmal erwähnt werden, daß zwischen den einzelnen Werten nach dem Student-t-Test für gepaarte Daten keinerlei signifikante Unterschiede bestehen. Außer dem Anfangswert von T_3 liegen die Mittelwerte aller untersuchten Schilddrüsenparameter im Normbereich, obwohl 30% aller Einzelergebnisse außerhalb des Normbereichs liegen. Zeichnerisch ist der Verlauf der Schilddrüsenfunktion der Antidepressiva-Gruppe in den Abbildungen 4 - 9 dargestellt.

3.3 Verlauf der Schilddrüsenfunktion bei der Neuroleptika-Gruppe

Bei der Patientengruppe, die auf Behandlung mit Neuroleptika eingestellt wurde, wurden die Untersuchungen vor und zwei Monate nach Beginn der Neuroleptikabehandlung durchgeführt.
Keiner der untersuchten Parameter zeigte nach zwei Monaten einen nach dem Student-t-Test signifikanten Unterschied von seinem Ausgangswert.
Der Thyroxinmittelwert sinkt innerhalb der zwei Untersuchungsmonate von 10,8 $\pm$ 2,6 µg/100 ml auf 8,5 $\pm$ 0,7 µg/100 ml. Diese Differenz ist mit $p = 0{,}06$ annähernd statistisch signifikant. Der T_4-Mittelwert vor Behandlung (10,8 $\pm$ 2,6 µg/100 ml) liegt etwas über der oberen Grenze des Normbereichs (10,7 µg/100 ml). Drei der sieben Einzelwerte, aus denen sich dieser Mittelwert zusammensetzt, liegen über dem Normbereich, die restlichen vier nicht unter dem oberen Drittel.

Der Trijodthyroninwert steigt (möglicherweise kompensatorisch) von 153,3 ± 32,9 ng/100 ml auf 177,1 ± 48,6 ng/100 ml. Das Ergebnis des T_3-in-vitro-Tests bleibt praktisch gleich: 59,4 ± 9,8% als Ausgangswert gegenüber 61,5 ± 7,8% nach zweimonatiger Behandlung.
Der Basal-TSH-Mittelwert steigt nicht sehr stark an: 1,17 ± 1,1 µE/ml vor und 1,7 ± 1,6 µE/ml nach der Untersuchungszeit. Dagegen verdoppelt sich der Durchschnittswert von TSH_2 fast von 8,77 ± 9,9 µE/ml auf 15,78 ± 21,9 µE/ml. Der ΔTSH-Wert (Differenz von TSH_2 und TSH_1) stieg parallel dazu von 7,6 ± 8,9 µE/ml auf 14,08 ± 20,4 µE/ml an.
In der Neuroleptika-Gruppe zeigen somit die Schilddrüsenfunktionswerte in der Tendenz einen ähnlichen Verlauf wie in der Lithium-Gruppe, ohne jedoch statistisch Signifikanz zu erreichen.
In Tabelle 7 sind die Durchschnittswerte der Neuroleptika-Gruppe zusammengestellt. Die zeichnerische Darstellung findet sich in den Abbildungen 4 - 9.

Tabelle 7 : Mittelwerte der Schilddrüsenparameter bei der Neuroleptika-Gruppe (n=6)

	vor N.	2 Mon.
T_4 (µg/100ml)	10,8 ± 2,6	8,5 ± 0,7
T_3 (ng/100ml)	153,3 ± 32,9	177,1 ± 48,6
TSH_1 (µE/ml)	1,17 ± 1,1	1,7 ± 1,6
TSH_2 (µE/ml)	8,77 ± 9,9	15,78 ± 21,9
ΔTSH (µE/ml)	7,6 ± 8,9	14,08 ± 20,4

3.4 Vergleich der Schilddrüsenparameter der einzelnen Gruppen im Querschnitt

In den folgenden Abbildungen werden die Schilddrüsenparameter der drei Versuchsgruppen (Lithium-, Antidepressiva-, Neuroleptika-Gruppe) miteinander verglichen. Bezugspunkt ist dabei der jeweilige Wert der Lithium-Gruppe, da in dieser Studie vor allem die für Lithium spezifischen Schilddrüsenveränderungen zum Ausdruck kommen sollen. Die anderen Gruppen dienen zum Vergleich.

3.4.a) Thyroxin

Bei Abbildung 4 fällt auf, daß die Thyroxin-Durchschnittswerte schon vor Beginn der Behandlung relativ gestreut liegen. Am höchsten liegt der Durchschnittswert der Neuroleptika-Gruppe (10,8 $\pm$ 2,6 µE/100 ml), der wie schon erwähnt die obere Normgrenze etwas überschreitet. Er ist vom Bezugswert, nämlich dem der Lithium-Gruppe (6,29 $\pm$ 1,59 µE/100 ml) nach dem Student-t-Test für ungepaarte Daten signifikant verschieden: $p = 0{,}001$. Die Werte der Lithium-Gruppe und der Antidepressiva-Gruppe liegen im Normbereich und unterscheiden sich, statistisch gesehen, nicht voneinander. Der T_4-Mittelwert der Lithium-Gruppe liegt am tiefsten.
Nach vier- bis fünfwöchiger Behandlung ist der T_4-Wert der Lithium-Gruppe und der Antidepressiva-Gruppe leicht abgesunken.
In den nächsten zwei bis drei Monaten nähern sich die Ergebnisse einander weiter an. Der mittlere Thyroxin-Wert der Lithium-Gruppe steigt auf 6,46 $\pm$ 2,3 µE/100 ml, der T_4-Wert der Antidepressiva-Gruppe beträgt 6,98 $\pm$ 1,7 µE/100 ml. Der Mittelwert der Neuroleptika-Gruppe liegt mit 8,5 $\pm$ 0,7 µE/100 ml immer noch am höchsten und ist von dem entsprechenden Wert der Lithium-Gruppe signifikant verschieden ($p = 0{,}05$).
Tabelle 8 gibt noch einmal eine Übersicht über die entsprechenden Ergebnisse.

Tabelle 8 : Thyroxin-Mittelwerte der einzelnen Untersuchungsgruppen im Behandlungsverlauf

	vor Behandlung	4-5 Wo.	2-3 Mon.
Lithium-Gruppe (n=9)	6,29±1,6	5,8±1,7	6,46±2,3
Antidepressiva-Gruppe (n=7)	7,5±2,3	7,1±2,5	6,93± 1,7
Neuroleptika-Gruppe (n=6)	10,8±2,6 **	--	8,3±0,7 *

*p = 0,05
**p = 0,001
Unterschied
den Werten d
Lithium-Grup

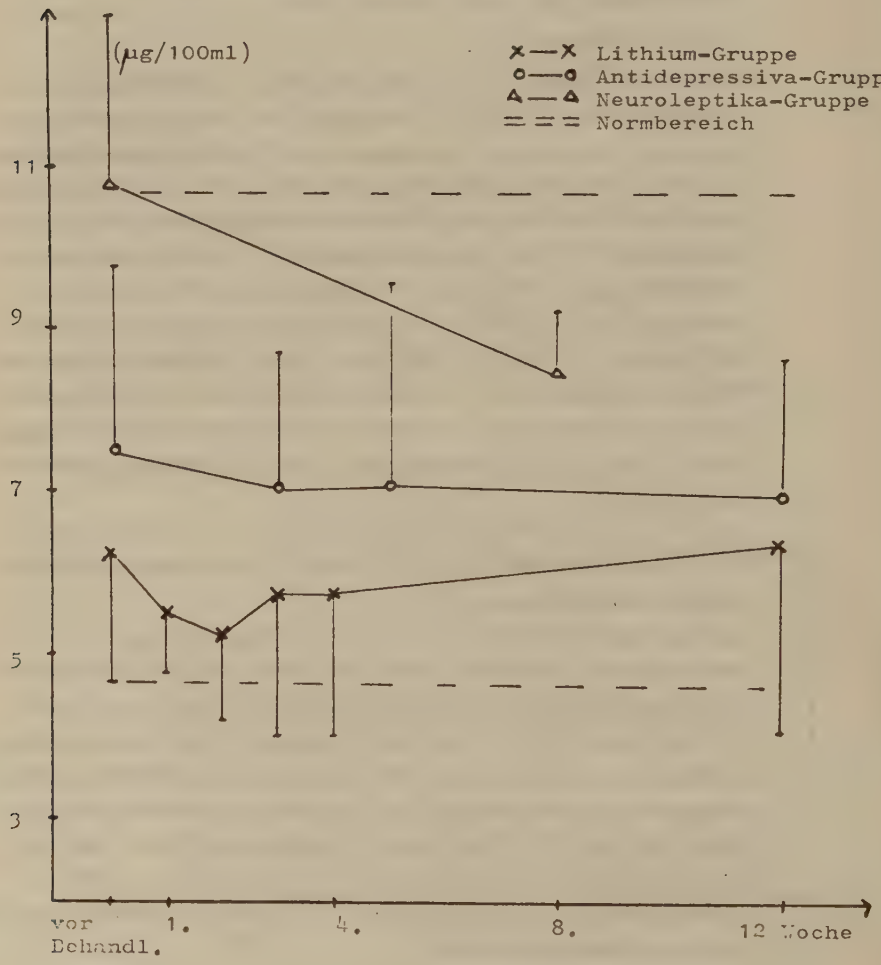


Abb. 4 : Thyroxin-Mittelwerte der einzelnen Gruppen während der dreimonatigen Untersuchungszeit

3.4 b) Trijodthyronin

Die Abbildung 5 zeigt einen auffallend hohen T_3-Durchschnittswert der Antidepressiva-Gruppe (208,4 ± 66,9 ng/100 ml), der signifikant - p=0,05 - über dem Wert der Lithium-Gruppe (136,2 ± 33,5 ng/100 ml) liegt. Der T_3-Mittelwert der Neuroleptika-Gruppe 153,3 ± 32,9 ng/100 ml liegt ebenfalls etwas, aber nicht signifikant, über dem entsprechenden Wert der Lithium-Gruppe. (Vgl. Tab. 9).
Nach 4 Wochen hat sich das Bild kaum geändert. Der T_3-Wert der Antidepressiva-Patienten ist zwar auf 174,5 ± 50,5 ng/100 ml und damit in den Normbereich gesunken, bleibt aber immer noch als höchster Wert von dem der Lithium-Gruppe 108,3 ± 38,2 ng/100 ml signifikant verschieden: P = 0,009.
Im zweiten und dritten Behandlungsmonat erhöht sich der Wert der Lithium-Gruppe und erreicht am Ende der dreimonatigen Untersuchungszeit die obere Normgrenze von 200 ng/100 ml. Die Werte der anderen Gruppen liegen darunter. (Unterschiede nicht signifikant).

3.4 c) T_3-in-vitro-Test

Abbildung 6 zeigt den Verlauf der T_3-in-vitro-Mittelwerte der einzelnen Versuchsgruppen. Es fallen keine größeren Schwankungen auf.
Vor Behandlungsbeginn liegt der Wert der Antidepressiva-Gruppe signifikant (p = 0,01) höher als der der Lithium-Gruppe: 63,8 ± 2,9% gegenüber 54,15 ± 7,6%. Der Mittelwert in der Antidepressiva-Gruppe sinkt im weiteren Verlauf auf 57,4 ± 4,95%, während die Werte der anderen Versuchsgruppen geringfügig ansteigen. Insgesamt sind keine größeren Veränderungen der Verlaufskurven zu verzeichnen. In Tabelle 10 sind die einzelnen Werte zusammengestellt.

Tabelle 9 : Trijodthyronin-Mittelwerte der untersuchten Gruppen im Behandlungsverlauf

	vor Behandlung	4-5 Wo.	2-3 Mon.
Lithium-Gruppe (n=9)	136,2±33,5	108,3±38,2	200,1±76,6
Antidepressiva-Gruppe (n=7)	208,4±66,9 *	174,5±50,5 **	144,6±35,7
Neuroleptika-Gruppe (n=6)	153,3±32,9	--	177,7±48,6

*p = 0,05
**p = 0,009
Unterschied z
den Werten de
Lithium-Grupp

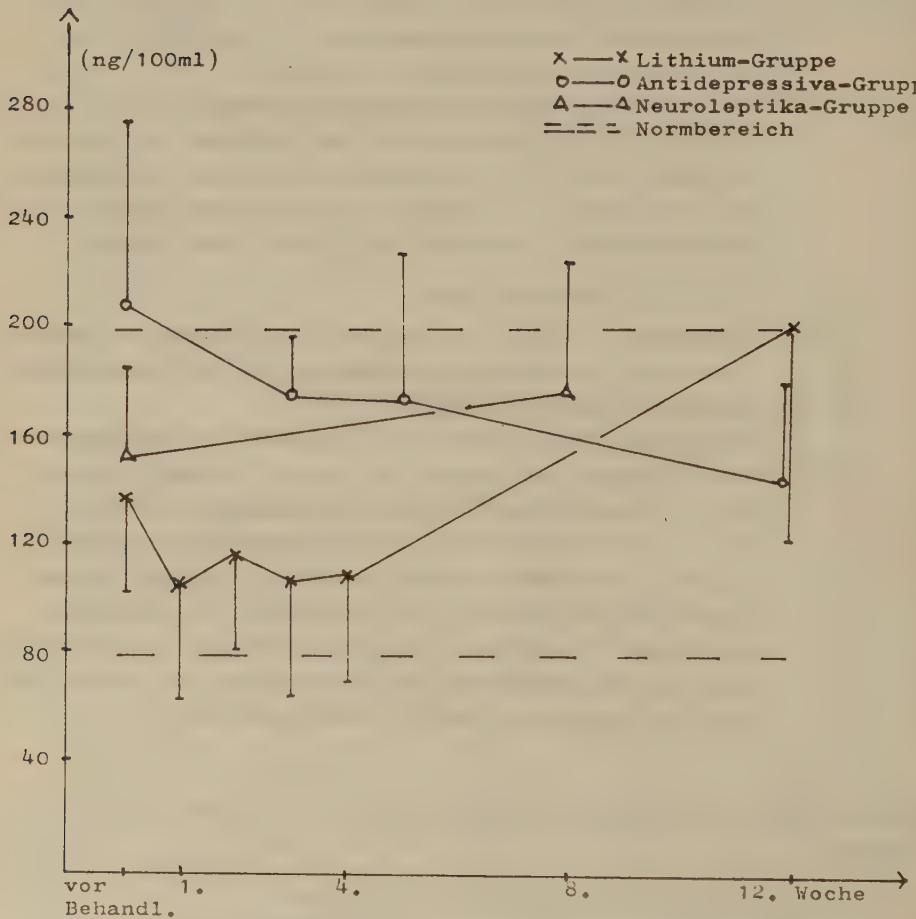


Abb. 5 : Trijodthyronin-Mittelwerte der einzelnen Gruppen im Behandlungsverlauf

Tabelle 10 : T_3- in-vitro-Mittelwerte der einzelnen Gruppen im Behandlungsverlauf

	vor Behandlung	4-5 Wo.	2-3 Mon.
Lithium-Gruppe (n=9)	54,15±7,6	60,8±12,9	59,4±5,3
Antidepressiva-Gruppe (n=7)	63,8±2,9 *	58,4± 5,0	57,4±5,3
Neuroleptika-Gruppe (n=6)	59,4±9,8	--	61,5±7,8

*p = 0,01 Unterschied zum entsprechenden Wert der Lithium-Gruppe

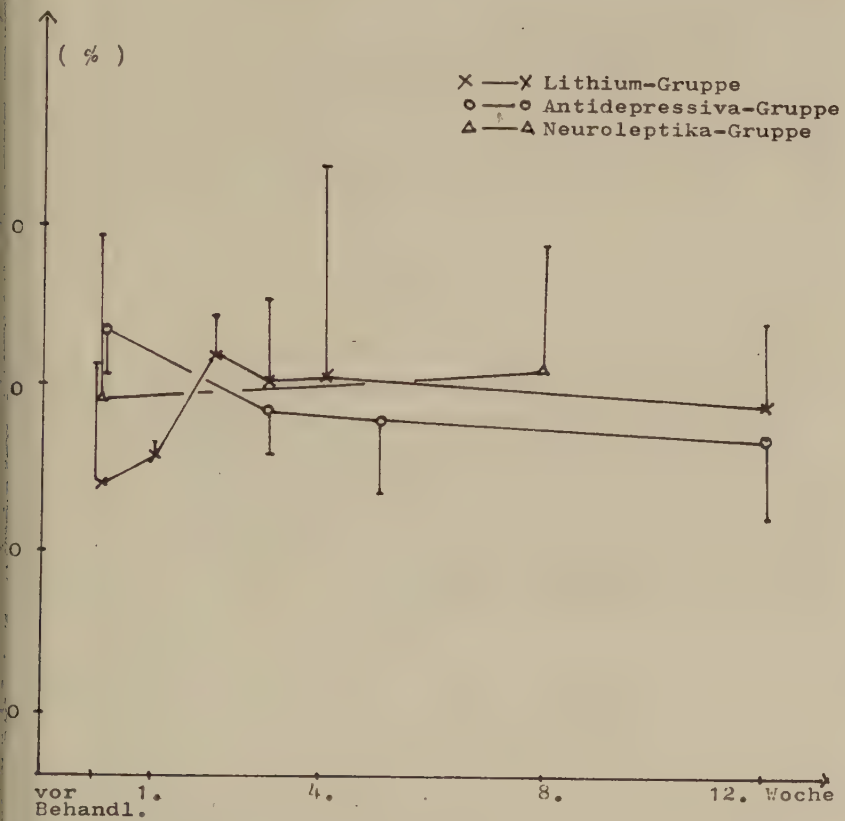


Abb. 6 : T_3-in-vitro-Mittelwerte der einzelnen Gruppen im Behandlungsverlauf

3.4 d) Thyreotropin vor und 25 min. nach Injektion von TRH

Mit Hilfe des TRH-Tests werden die Veränderungen, die Lithium im Vergleich zu anderen Psychopharmaka bewirkt, am deutlichsten sichtbar. Aus Abbildung 7 geht hervor, daß die Thyreotropin-Mittelwerte der Versuchsgruppen am Anfang alle nahe beeinander und im Normbereich liegen. Die Antidepressiva-Gruppe erreicht mit 2,7 ± 2,4 µE/ml den höchsten Wert, doch sind die Werte aller Gruppen nicht signifikant verschieden.

Nach 4-5 wöchiger Behandlung ist der TSH_1-Durchschnittswert der Lithium-Patienten 3,04 ± 1,12 µE/ml fast bis zur oberen Grenze des Normbereichs gestiegen. Er liegt, aber nicht signifikant, über dem entsprechenden Mittelwert der Antidepressiva-Patienten, der auf 2,02 ± 1,3 µE/ml abgesunken ist.

Nach drei Monaten sind die Unterschiede noch deutlicher: der TSH_1-Durchschnittswert der Lithium-Gruppe 4,7 ± 2,92 µE/ml liegt jetzt weit über den entsprechenden Werten der Neuroleptika-Gruppe (1,7 ± 1,6 µE/ml) und der Antidepressiva-Gruppe (2,3 ± 2,1 µE/ml), und somit erheblich über dem Normbereich. Der TSH_1-Mittelwert der Neuroleptika-Gruppe ist der tiefste aller Werte und vom Mittelwert der Lithium-Gruppe signifikant verschieden: P = 0,04. (Vergleiche Tabelle 11).

Tabelle 11 : TSH_1-Mittelwerte der Versuchsgruppen im Behandlungsverlauf

	vor Behandlung	4-5 Wo.	2-3 Mon.
Lithium-Gruppe (n=9)	1,64±0,68	3,04±1,12	4,7±2,92
Antidepressiva-Gruppe (n=7)	2,7±2,4	2,02±1,3	2,3±2,1
Neuroleptika-Gruppe (n=6)	1,17±1,1 *	--	1,7±1,6

*p=0,04 Unterschied zum entsprechenden Wert der Lithium-Gruppe

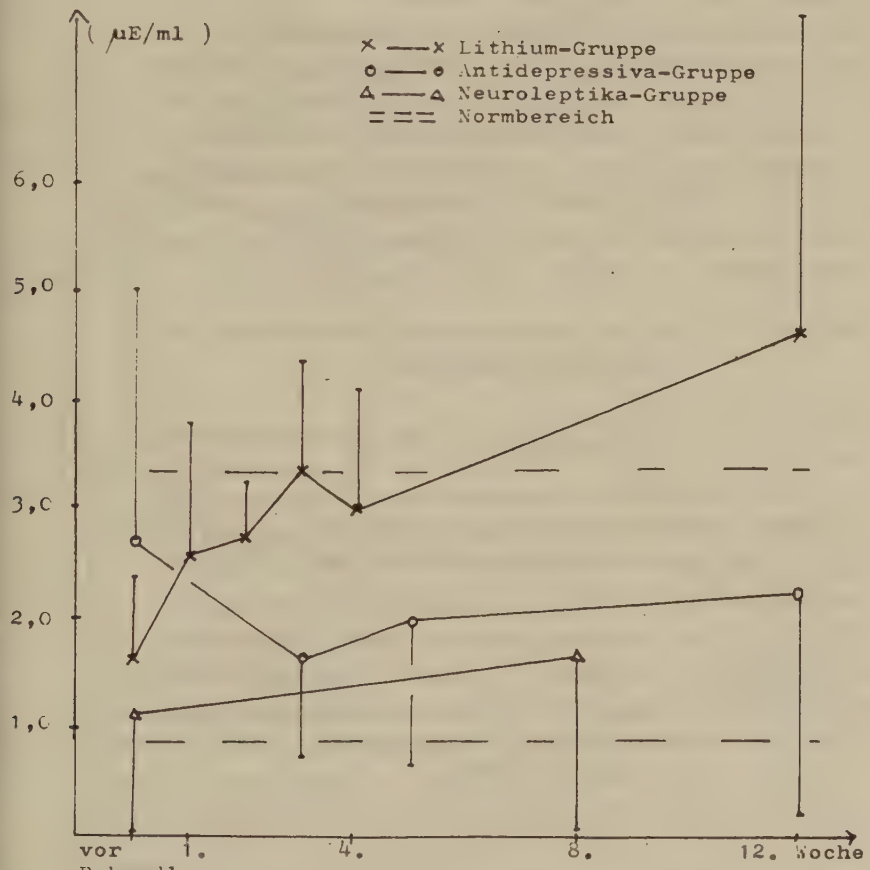


Abb. 7 : TSH_1-Mittelwerte der einzelnen Gruppen während der dreimonatigen Untersuchungszeit

Ähnlich verläuft die Kurve der TSH_2-Mittelwerte. (s. Abb. 8). Die Anfangswerte aller Gruppen liegen im Normbereich, doch ist der Wert der Neuroleptika-Gruppe signifikant niedriger als der der Lithium-Gruppe. ($p = 0,05$).
Nach 4-5 Wochen hat der schnell ansteigende TSH_2-Wert der Lithium-Gruppe ($22,2 \pm 11,55$ µE/ml) die obere Grenze des Normbereichs bereits überschritten, unterscheidet sich aber nicht signifikant von den niedrigeren Werten der Antidepressiva-Gruppe: $TSH_2 = 15,8 \pm 12,5$ µE/ml.
Am Ende der dreimonatigen Beobachtungszeit ist der TSH_2-Durchschnittswert der Lithium-Gruppe ($31,38 \pm 13,99$ µE/ml) zwar fast doppelt so hoch wie die entsprechenden Werte der Antidepressiva-Gruppe ($16,26 \pm 16,5$ µE/ml) und der Neuroleptika-Gruppe ($15,78 \pm 21,9$ µE/ml), unterscheidet sich aber nach dem Student-t-Test für ungepaarte Daten nicht signifikant von diesen. (Siehe Tabelle 12).

Tabelle 12 : TSH_2-Mittelwerte der Versuchsgruppen im Behandlungsverlauf

	vor Behandlung	4-5 Wo.	2-3 Mon.
Lithium-Gruppe (n=9)	11,16±5,2	22,2±11,6	31,38±14,0
Antidepressiva-Gruppe (n=7)	16,5±15,5	15,8±12,5	16,26±16,5
Neuroleptika-Gruppe (n=6)	8,77± 9,9 *	—	15,78±21,9

* $p = 0,05$: Unterschied zum entsprechenden Wert der Lithium-Gruppe

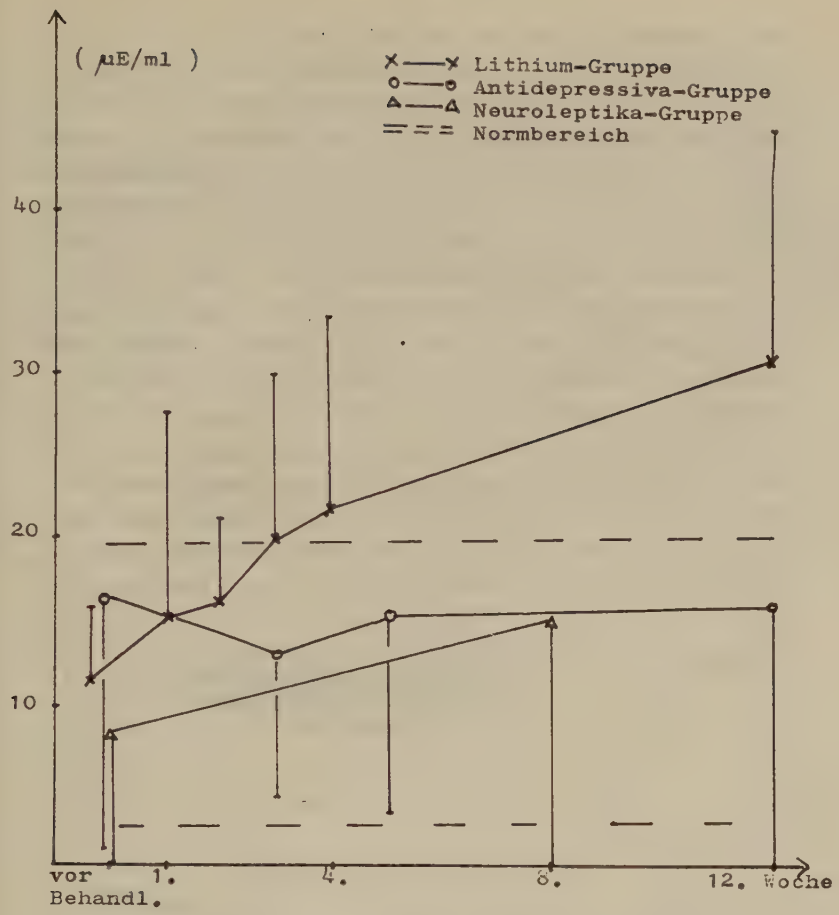


Abbildung 8 : TSH_2-Mittelwerte der einzelnen Gruppen während der dreimonatigen Untersuchungszeit

Die ΔTSH-Kurven verlaufen fast parallel zu denen von TSH_2. Auch hier liegt der Anfangswert der Neuroleptika-Gruppe 7,6 ± 8,9 µE/ml signifikant unter dem der Lithium-Gruppe 9,51 ± 4,96 µE/ml: p = 0,05. Die ΔTSH-Werte der vierten bis fünften Behandlungswoche liegen alle im Normbereich, ohne daß statistisch

signifikante Unterschiede auftreten. Nach 2-3 Monaten ist der Wert der Lithium-Gruppe 26,71 ± 11,86 µE/ml am meisten gestiegen - über den Normbereich hinaus - und liegt damit ebenso wie der TSH_2-Wert der Lithium-Gruppe fast doppelt so hoch wie die entsprechenden Mittelwerte der Antidepressiva- (13,98 ± 14,5 µE/ml) und der Neuroleptika-Gruppe; der letzere hat sich während der zweimonatigen Behandlungszeit von 7,6 ± 8,9 µE/ml auf 14,08 ± 20,4 µE/ml erhöht, also verdoppelt. Zwischen den Ergebnissen der einzelnen Gruppen bestehen zu diesem Zeitpunkt keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Aus Abbildung 9 ist klar ersichtlich, daß die ΔTSH-Werte sowohl der Lithium- als auch der Neuroleptika-Gruppe stark ansteigen, während der Wert der Antidepressiva-Gruppe in etwa gleich bleibt. (Vgl.Tab.13).

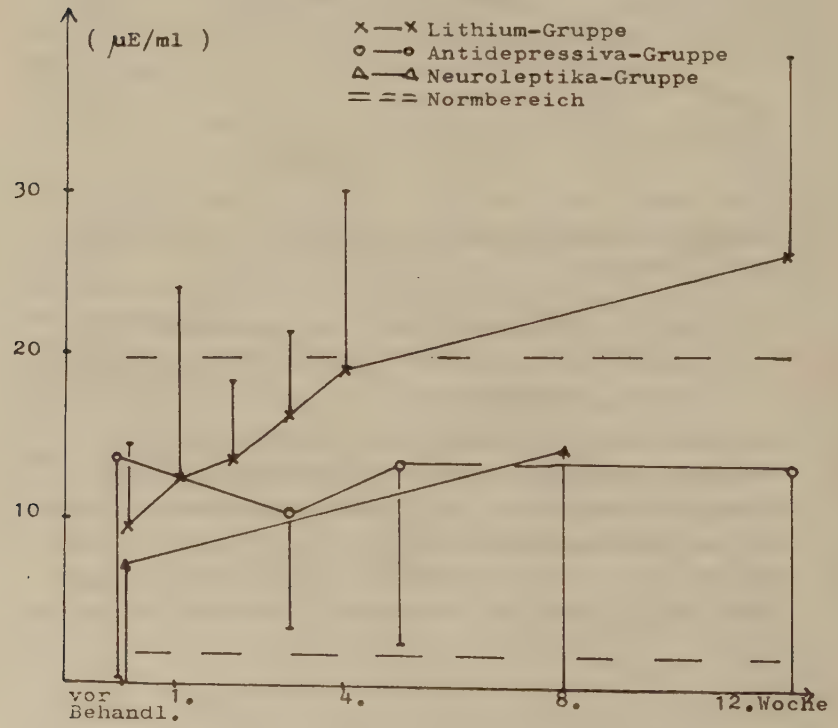


Abbildung 9 : ΔTSH-Mittelwerte der Versuchsgruppen im Behandlungsverlauf

Tabelle 13 : ΔTSH-Mittelwerte der Untersuchungsgruppen im Behandlungsverlauf

	vor Behandlung	4-5 Wo.	2-3 Mon.
Lithium-Gruppe (n=9)	9,51±4,96	19,28±10,85	26,71±11,86
Antidepressiva-Gruppe (n=7)	13,8±13,6	13,8±11,2	13,98±14,5
Neuroleptika-Gruppe (n=6)	7,6±8,9 *	--	14,08±20,4

*p = 0,05 Unterschied zum entsprechenden Wert der Lithium-Gruppe

3.4. e) Streuung der Einzelwerte für Basal-TSH und ΔTSH bei den verschiedenen Versuchsgruppen

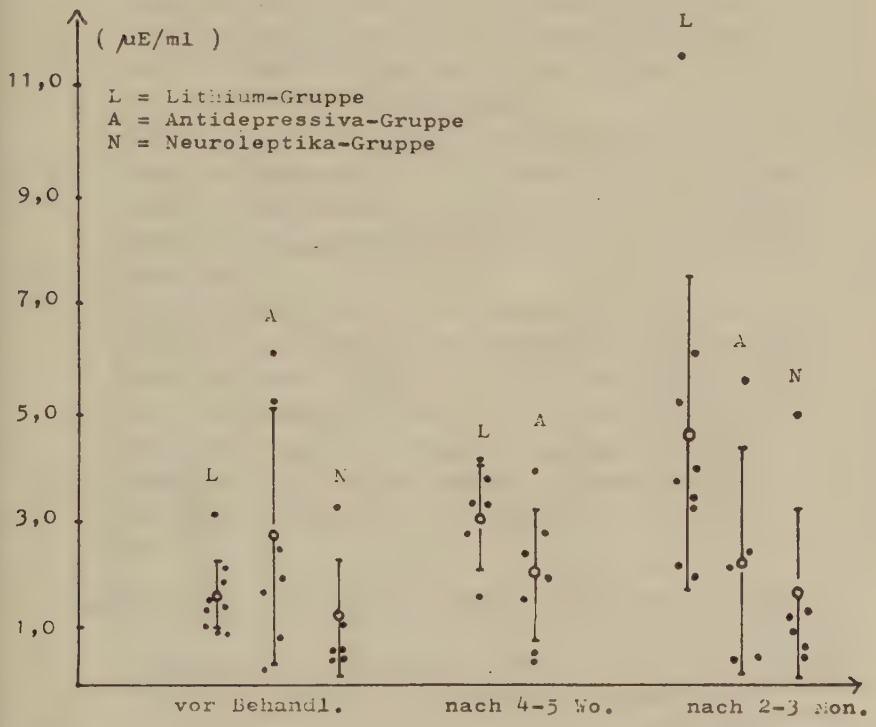


Abb. 10 : Streuung der TSH_1-Einzelwerte bei den verschiedenen Versuchsgruppen (Mittelwert und Standardabweichung sind ebenfalls angegeben)

Die Abbildungen 10 und 11 berücksichtigen die Streuung der Einzelergebnisse des TRH-Tests; besonders kommt hier die Inhomogenität der Antidepressiva-Gruppe zum Ausdruck. Auch die Neuroleptika-Gruppe weist einen "Ausreißer" auf. (Patient F.T.).

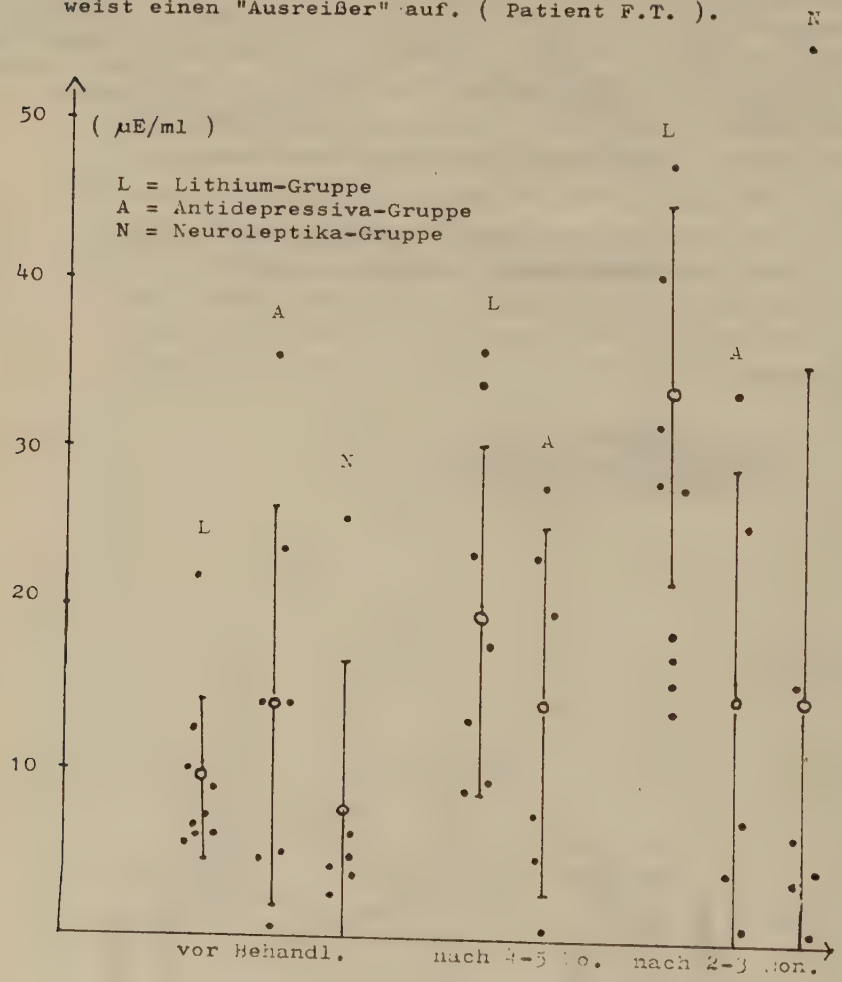


Abb. 11 : Streuung der ΔTSH-Einzelwerte bei den verschiedenen Gruppen (Mittelwert und Standardabweichung sind angegeben)

Lithium-Gruppe und Neuroleptika-Gruppe stellen sich eher als geschlossener Verband mit nur geringen Abweichungen dar, während die Werte der Antidepressiva-Gruppe etwas mehr gestreut sind. Insgesamt wird sichtbar, daß die TSH_1- und ΔTSH-Werte der Lithium-Gruppe im Behandlungsverlauf ansteigen, während die entsprechenden Werte der anderen Gruppen sich weniger verändern.

3.5 Korrelationskoeffizienten der Schilddrüsenparameter

Korrelationskoeffizienten sind ein Maß für die Verbundenheit zahlenmäßig faßbarer Wertreihen. Je näher der Korrelationskoeffizient "r" bei $\pm$ 1 liegt, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, daß zwischen den ermittelten Wertpaaren ein funktioneller Zusammenhang besteht.
$|r| = 1$ bedeutet völlige Korrelation und damit lineare Abhängigkeit. Die graphische Darstellung würde einer Geraden durch den Nullpunkt mit einem Neigungswinkel von 45° gegen die Horizontale entsprechen.
Für die vorliegenden Schilddrüsenuntersuchungen würde eine konstant hohe Korrelation z.B. auch bedeuten, daß künftig nur einer der beiden voneinander abhängigen Parameter gemessen werden muß; der andere würde keine neue Aussage ergeben.
Tabelle 14 zeigt die Korrelationskoeffizienten für die Beziehung TSH_2 / ΔTSH.

Tabelle 14 : Korrelationskoeffizienten für die Beziehung zwischen TSH_2 und ΔTSH im Behandlungsverlauf

	vor Behandl.	1. Wo.	2. Wo.	3. Wo.	4-5 Wo.	2-3 Mon.
Lithium-Gruppe (n= 9)	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99
Antidepressiva-Gruppe (n=7)	0,99	-	-	0,99	0,99	0,99
Neuroleptika-Gruppe (n=6)	0,99	-	-	-	-	0,99

Der immer gleich hohe Wert bei allen Versuchsgruppen, r = 0,99, läßt die starke Abhängigkeit des Δ TSH-Wertes vom TSH_2-Spiegel erkennen, die auch in Abbildung 3 zum Ausdruck kommt.
Eine weit schwächere Beziehung besteht zwischen den Parametern TSH_1 und ΔTSH.
Tabelle 15 weist teils hohe, teils niedrige Werte des Korrelationskoeffizienten für die Beziehung TSH_1/Δ TSH auf. Diese Schwankungen sind besonders bei der Lithium-Gruppe ausgeprägt; sie sind in Abbildung 12 dargestellt. Die aus Tabelle 15 zu entnehmenden hohen Korrelationskoeffizienten der 1. und 2. Woche finden sich in Abbildung 12 in unmittelbarer Nähe der Geraden.

Tabelle 15 : Korrelationskoeffizienten für die Beziehung TSH_1/ΔTSH im Behandlungsverlauf

	vor Behandl.	1. Wo.	2. Wo.	3. Wo.	4-5 Wo.	2-3 Mon.
Lithium-Gruppe (n= 9)	0,32	0,91	0,77	0,32	0,55	0,69
Antidepressiva-Gruppe (n=7)	0,75	-	-	0,94	0,97	0,90
Neuroleptika-Gruppe (n=6)	0,9	-	-	-	-	0,95

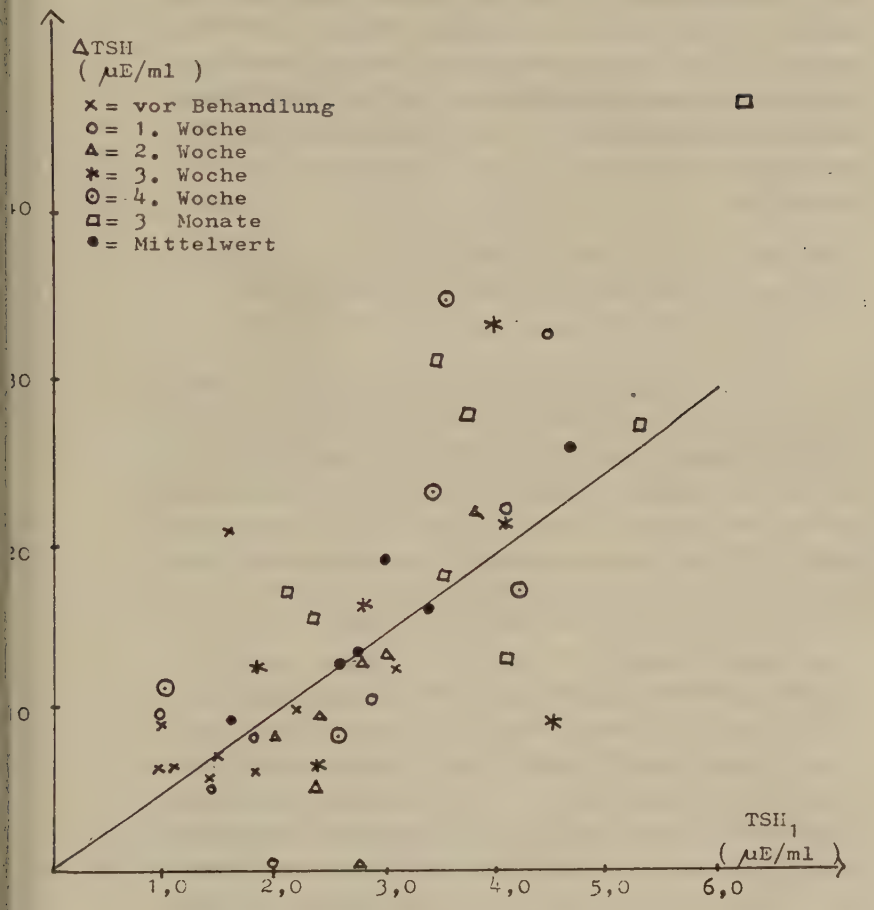


Abbildung 12 : Darstellung der Beziehung TSH_1 / ΔTSH bei der Lithium-Gruppe während der dreimonatigen Untersuchungszeit

In Tabelle 16 sind die Korrelationskoeffizienten für die Wertepaare TSH_1/TSH_2 zusammengefaßt. Bei der Lithium-Gruppe sind hier wie für die Beziehung $TSH_1/ \Delta TSH$ sehr hohe wie niedrige Werte zu verzeichnen, während die gleichmäßig hohen Korrelationskoeffizienten der Antidepressiva- und der Neuroleptika-Gruppe auf eine stabile Beziehung hinweisen.

Tabelle 16 : Korrelationskoeffizienten für die Beziehung TSH_1/TSH_2 im Behandlungsverlauf

	Vor Behandl.	1. Wo.	2. Wo.	3. Wo.	4-5 Wo.	2-3 Mon.
Lithium-Gruppe (n=9)	0,44	0,92	0,81	0,41	0,62	0,79
Antidepressiva-Gruppe (n=7)	0,31	--	--	0,94	0,98	0,93
Neuroleptika-Gruppe (n=6)	0,97	--	--	--	--	0,96

Die Werte der Korrelationskoeffizienten für $TSH_1/ \Delta TSH$ und TSH_1/TSH_2 unterliegen im übrigen bei der Lithium-Gruppe parallelen Schwankungen. Die Anfangswerte liegen mit $r = 0,32$ für $TSH_1/ \Delta TSH$ und $r = 0,44$ für TSH_1/TSH_2 vergleichsweise niedrig. Nach einer Woche Behandlung steigen sie auf $r > 0,9$ an, sinken bis zum Ende der 3. Woche auf das Ausgangsniveau zurück, um im weiteren Verlauf wieder auf Werte um $r \approx 0,7$ nach 3 Monaten Lithiummedikation anzusteigen.

Zwischen T_4 und TSH_1, T_4 und ΔTSH, sowie zwischen T_3 und TSH_1, und T_3 und ΔTSH lassen sich für alle Versuchsgruppen mit Hilfe des Korrelationskoeffi-

zienten keine stabilen Beziehungen ermitteln. Die Wertepaare sind voneinander unabhängig.

Erwähnenswert sind nur noch die relativ hohen Korrelationskoeffizienten für die Parameter T_3/T_4 bei der Antidepressiva-Gruppe: $r = 0,84$ vor Behandlung, $r = 0,91$ in der 5. Woche, $r = 0,93$ nach 3 Monaten. Der Wert der 3.Woche beträgt allerdings $r = -0,52$.

3.6 Laborklinische Parameter von Leber-, Nieren- und Knochenmarksfunktion und vom Mineralstoffwechsel während Lithiummedikation

Die Lithium-Patienten wurden während der dreimonatigen Einstellungsphase noch weiteren internistischen und psychiatrischen Untersuchungen unterzogen. Wie erwähnt, wurden Blutbild, Leberwerte, Kreatinin-, Natrium- und Kaliumspiegel bei jedem Schilddrüsentest mitkontrolliert. Auch der Lithiumserumspiegel wurde jedesmal bestimmt. Alle Daten außer dem Lithiumspiegel wurden mit Hilfe des Student-t-Tests für gepaarte Daten auf signifikante Veränderungen untersucht. Bei diesem Test fallen im Differentialblutbild und bei den Leberwerten keine signifikanten Unterschiede im Verlauf auf. Auch läßt sich keine Tendenz zur Zu- oder Abnahme eines der erwähnten Mittelwerte feststellen. Die Ergebnisse zeigen lediglich physiologische Schwankungen im Normbereich. Aus der Berechnung der durchschnittlichen Leberwerte nach dreimonatiger Behandlung mußten allerdings zwei Patienten ausgeschlossen werden, die an einer interkurrierenden Hepatitis erkrankt waren und dementsprechend überhöhte Serum-Transaminasen aufwiesen.

Die Kreatinin-Mittelwerte der Lithium-Gruppe zeigen dagegen eine deutliche Tendenz zur Zunahme mit einem Gipfel in der dritten Woche nach Lithium-Beginn. Der Kreatinin-Mittelwert der dritten Woche 1,07 ± 0,08 mg % ist gegenüber dem Anfangswert von 0,92 ± 0,1 mg % signifikant erhöht: p = 0,02. Nach drei Monaten war der Mittelwert wieder leicht abgesunken (1,03 ± 0,1 mg %).
Die Natrium- und Kaliumspiegel bewegen sich im Normbereich und zeigen keinerlei signifikante Veränderungen, noch zeigen sie eine Tendenz zu einer Zu- oder Abnahme. Bei dem Versuch, eine Beziehung zwischen den beiden Parametern herzustellen, fallen die hohen Korrelationskoeffizienten der ersten Behandlungswoche (r = 0,81), der zweiten Woche (r = 0,76) und nach drei Monaten (r = 0,92) auf. Die Werte vor Lithiumbeginn (r = 0,16), nach drei Wochen (r = -0,57) und nach 4 Wochen Behandlung (r = 0,29) liegen vergleichsweise sehr niedrig.

3.7 Gewichtszunahme während Lithium

Relativ eindeutig ist die Gewichtszunahme während der ersten drei Monate der Lithium-Therapie. Nur zwei Patienten konnten ihr Ausgangsgewicht halten. Das Durchschnittsgewicht hat sich von 66,5 ± 8,5 kg vor Lithium kontinuierlich bis auf 72,1 ± 11,6 kg innerhalb von drei Monaten erhöht. Dabei ist schon die Gewichtssteigerung nach der ersten Woche - wie jede weitere - vom Ausgangsgewicht signifikant verschieden (p = 0,05).

3.8 Ergebnisse der Strumapalpation

Auch der Halsumfang der Lithium-Patienten nahm deutlich zu. Der Anfangswert 36,8 ± 2,6 cm liegt aber nur annähernd signifikant unter dem Durchschnittswert 38,4 ± 3,5 cm, der nach dreimonatiger Behandlung festgestellt worden ist: $p = 0,09$. Parallel damit erhöht sich die Häufigkeit einer äußerlich sichtbaren und tastbaren Struma. Vor Lithiumbehandlung weisen drei Patienten (33%) eine Struma Grad I auf (= bei zurückgebeugtem Kopf tastbare, bei normaler Kopfhaltung aber nicht sichtbare Struma). Nach drei Monaten ist die Incidenz fast doppelt so hoch (5 Patienten). Bei drei Patienten wird eine Struma I.Grades, bei zwei weiteren Patienten eine Struma II.Grades diagnostiziert (eine auch bei normaler Kopfhaltung sichtbare Struma).

3.9 Auswertung der Beschwerdeliste und des v.Zerssen-Selbstbefindlichkeitsbogens

Hinweise auf eine Veränderung der Schilddrüsenfunktion in Richtung Hypothyreose ergeben sich auch aus den sogenannten "Beschwerdebögen", die vom Patienten bei jedem Test auszufüllen waren. Vor Behandlung werden durchschnittlich 3,4 ± 2,6 Punkte auf der Hypothyreose-Skala angekreuzt, nach dreimonatiger Lithium-Behandlung sind es 5,8 ± 3,7 Punkte (kein signifikanter Unterschied).

Am meisten klagen die Patienten über typische Hypothyreose-Symptome, wie z.B. Gewichts-

zunahme (7 Patienten), Obstipation (4 Pat.), Entstehung einer Struma (5 Pat.), ferner über leichte Ermüdbarkeit (5 Pat.), und Antriebsverarmung (4 Pat.). Seltener sind Hinweise auf Kälteempfindlichkeit und vermindertes Schwitzen (2 Pat.) und Appetitminderung (2 Pat.).
Dementsprechend geht die Hyperthyreose-Symptomatik allgemein etwas zurück: 5,4 $\pm$ 3,2 Punkte vor und 4,0 $\pm$ 4,3 Punkte nach drei Monaten Lithium-Medikation (ebenfalls kein signifikanter Unterschied).
Appetitsteigerung (5 Pat.) und Herzklopfen (3 Pat.), Wärmeempfindlichkeit und vermehrtes Schwitzen (2 Pat.), und große Nervosität (4 Pat.) waren die am häufigsten geäußerten Klagen.
Die Punktezahl der Lithium-Nebenwirkungen erhöht sich während der dreimonatigen Einstellungsphase von 9,3 $\pm$ 6,7 auf 13,5 $\pm$ 9,6 Punkte. Der Unterschied ist mit $p = 0,06$ annähernd signifikant.
Am häufigsten geben die Patienten einen leichten Tremor der Hände an (6 Pat.), der bereits nach einer Woche Behandlung auftritt, sowie auf psychischem Gebiet eine zunehmende Gedächtnis- (3 Pat.) und Konzentrationsschwäche (3 Pat.). Zwei männliche Patienten klagen über Libido- und Potenzverlust.
Zentrale Störungen wie Ataxie (3 Pat.), dysarthrische Störungen (2 Pat.), Schwindel (2 Pat.) und gelegentlich auch Sehstörungen (3 Pat.) werden angegeben. Nicht so häufig sind Muskelschwäche, Muskelschmerzen und faszikuläre Zuckungen (jeweils 1 Patient) genannt worden.

Verhältnismäßig bald berichten Patienten außerdem über Störungen des Verdauungstraktes, z.B. Mundtrockenheit (3 Pat.) oder faden Geschmack im Mund (3 Pat.), Magenschmerzen (2 Pat.) oder Übelkeit (2 Pat.) bis zum Erbrechen (1 Pat.). Beschwerden, die ins dermatologische Gebiet einzuordnen sind, sind Akne (2 Pat.), Prurigo (3 Pat.) und Haarausfall (2 Pat.).
Gewichtszunahme und Entstehung einer Struma sind zwar in anderem Zusammenhang (siehe Liste der Hypothyreose-Symptome) schon aufgeführt worden, müssen aber wegen ihrer großen Bedeutung auch als mögliche und häufige Nebenwirkungen von Lithium hier noch einmal erwähnt werden.
Am Ergebnis der v.Zerssen-Selbstbefindlichkeitsbögen, die die jeweilige psychische Situation und den Grad der Depression des Patienten widerspiegeln, ändert sich während der ersten drei Monate der Lithium-Behandlung nichts. Bei 56 möglichen Punkten, die den höchsten Grad einer Depression ausdrücken, pendelt der Durchschnittswert der Lithium-Patienten zwischen 8,4 $\pm$ 7,2 Punkten (Ausgangswert) und 16,7 $\pm$ 7,2 Punkten (nach drei Monaten Lithium).
Während der ganzen Beobachtungszeit können keine lang- oder kurzfristigen Veränderungen an Blutdruck und Puls festgestellt werden. Der durchschnittliche Blutdruck beträgt 125 / 80 mm Hg, die entsprechende Pulsfrequenz liegt bei 80 Schlägen pro Minute.
Am Ende der dreimonatigen Einstellungsphase liegt der mittlere Lithium-Serumspiegel bei 0,65 $\pm$ 0,1 mval/l.

4. Diskussion

4.1 Geschichtlicher Rückblick : Langzeitwirkungen von Lithium auf die Schilddrüse

Von den Nebenwirkungen des Lithium ist diejenige auf die Schilddrüse bisher am intensivsten erforscht worden. Einige Wissenschaftler glaubten sogar, daß die antimanische Wirkung von Lithium die gleichzeitige Suppression der Schilddrüse verursachen könnte (36). 1967 berichteten skandinavische Forscher zum erstenmal vom Auftreten von Strumen während einer Lithiumtherapie (32). Weitere "isolated case reports" stammen von Gonzales und Lauter (1968), Hallberg et al. (1968), Sedvall et al. (1968), Wiggers (1968) und Fries (1969) (34).
Diesen Berichten wurde damals nicht viel Bedeutung zugemessen, bis 1968 Schou und Mitarbeiter eine umfangreiche Studie über Strumainzidenz während einer Lithium-Langzeitprophylaxe vorlegten : von 330 Patienten, die wegen affektiver Störungen unter Lithium-Langzeitbehandlung standen, wiesen 12 eine palpable Struma auf. Bei 2 dieser Patienten mußte wegen Schluckbeschwerden eine Resektion vorgenommen werden. Die hier ermittelte Strumarate von 3,6 % ist in Bezug auf die Normalbevölkerung deutlich erhöht (29).
Als Beweis dafür, daß das Auftreten von Strumen und klinischen Hypothyreose-Symptomen durch eine Lithium-Medikation hervorgerufen werden kann, dienen Versuche an gesunden freiwilligen Probanden, wie sie Halmi und Noyes (1) und Kirkegaard (15) anstellten, und Beobachtungen von L. Shopsin, daß bei

Patienten mit Absetzen der Lithium-Medikation die klinische Hypothyreose-Symptomatik verschwand und die biochemischen Parameter in den Normbereich zurückkehrten (32).
1969 verfolgten Shopsin und Mitarbeiter das Auftreten von Lithium-Nebenwirkungen bei einer Patientin genau. Eine physisch vorher gesunde Kaukasierin wies nach zweijähriger Lithium-Behandlung folgende Symptomatik auf: Gewichtszunahme von über 30 Pfund, Müdigkeit, kühle , trockene Haut, Heiserkeit, Bradykardie, und eine knotige Struma. Die biochemischen Parameter bewiesen die Hypothyreose. Der Anti-Thyreoglobulintiter war erhöht, was auf eine immunologische Komponente schließen ließ. Lithium wurde daraufhin abgesetzt. Nach zwei Monaten war die Schilddrüse tastbar kleiner geworden und die Laborwerte befanden sich wieder im Normbereich. Nach erneutem Beginn der Lithiumtherapie fiel der Thyroxinspiegel wieder ab; die Patientin blieb aber klinisch euthyreot (33).
Diese Beobachtungen konnte B.Shopsin bei einem anderen Patienten bestätigen. Ein 46-jähriger Patient, der klinisch gesund, und dessen Schilddrüsenfunktion euthyreot war, hatte nach über zweijähriger Lithiumeinnahme ebenfalls eine typische Hypothyreose-Symptomatik entwickelt: Heiserkeit, kalte und trockene Haut, periorbitale Ödeme, Bradykardie und EKG-Veränderungen im Sinne einer Niedervoltage. Auch die Labordaten zeigten für Hypothyreose typische Veränderungen. Lithium wurde abgesetzt. Nach einem Monat befanden sich

die Laborwerte wieder im Normbereich; im Verlauf von zwei weiteren Monaten verschwanden auch die klinischen Hypothyreosesymptome. (32).

Die nächste Frage war nun, ob die erwähnten Strumen und Hypothyreosefälle, die offensichtlich durch Lithium (mit-) verursacht worden waren, auf zentralen, nämlich Hypophysen-, oder lokalen, nämlich Schilddrüsen-Veränderungen beruhten.
Mit Hilfe des TRH-Tests bewiesen Shopsin und Gershon, daß es sich dabei um lokale Veränderungen auf der Ebene der Schilddrüse handeln mußte. Bei einer Veränderung auf Höhe der Hypophyse müßte während Lithium-Medikation sowohl der basale Thyreotropinspiegel als auch die Konzentration der peripheren Schilddrüsenhormone T_3 und T_4 erniedrigt sein, eine Konstellation, wie sie bei der sekundären Hypothyreose zu erwarten wäre. Nach Anwendung von TRH dürften dann nur geringe Veränderungen der Hormonspiegel von T_3, T_4 und TSH erfolgen.
Shopsin und Gershon berichteten nun folgendes über die ersten zwei Wochen einer Lithiumbehandlung bei einem Patienten: "Nach einer Woche war der basale Spiegel von T_3 niedrig, der von TSH erhöht, was bedeutet, daß die Hormonausschüttung der Schilddrüse mit Hilfe von endogenem TSH aufrechterhalten wurde. Zu diesen Zeitpunkt erfolgte auf TRH-Anwendung eine beschleunigte und vermehrte TSH-Ausschüttung. Der T_3-Spiegel blieb unverändert. Nach zwei Wochen Lithium war der basale T_3-Spiegel sehr niedrig, der von TSH erhöht. Nach TRH-Injektion

erfolgte ein blitzartiges überdimensionales Ansteigen (exaggerated burst) von endogenem TSH, während T_3 unverändert blieb. Der basale Thyroxinspiegel änderte sich während der ganzen Studie nur sehr wenig (33). (Zitat aus dem Englischen übersetzt)
Damit ist bewiesen, daß Lithium Veränderungen auf Schilddrüsenebene bewirkt.

Tabelle 17: Lithium-Querschnitt

Autor	Pat.-zahl	Geschl. ♂ : ♀	Dauer d. Li-Behandl.	PBJ / T_4	T_3	vergr. Schilddrüse	Basal TSH (TSH_1)	TSH_2	Antikörper pos.	Klinik	Medikation	Diagnose
Schou (29)	330	-	1/2-2J.	normal	-	12	-	-	0	12 Euthy.	Li/A/N	Cyclothymie
Fieve (26)	19	13♂:6♀	4M-2,5J	-	-	6	-	-	-	-	Li/?/?	Cyclothymie
Hullin (19)	60	-	1,7J	↓	-	1	-	-	-	1 Hypothy.	Li/?/?	-
Emerson (6)	255	107♂: 148♀	8 - 65 M	↓	-	6	bei 36 ↑	-	bei 31 P. positiv	15Hypoth.	Li/?/?	Cyclothymie
Lindsted:(20)	334	-	-	bei 9↓	-	-	bei 2 ↑↑ bei 2 ↑	-	bei 3 P. positiv	2 Hypoth.	Li^+/?/?	-
Lindstedt(21)	53	14♂:39♀	5 J	-	-	-	bei 8 ↑	-	bei 14 P. positiv	8 Hypoth.	Li^+/?/?	Affektive Störungen
Hullin (12)	101	-	4,6 J	12 ↓ (T_3 oder T_4)		-	bei 4 ↑	-	-	4 Hypoth.	Li^+/?/?	-
Milkin (42)	14	2♂:12♀	-	normal	normal	-	durchschn.↑ gegen Kon.	-	-	alle klin + bioch. euthyr.	Li^+/?/?	Cyclothym.
Mc Larty (23)	17	5♂:12♀	~2 J	bei 2↓	bei 2↓	-	bei 3↑	bei 14↑	bei 2 schwach positiv	2 klin + bio. hypoth.	Li/ϕ/ϕ	Affektive Erkrankg.
Vasilewski (40)	62	21♂:41♀	~2 J	↓ gegen Kontr.	↑ gegen Kontr.	30Str.I 13Str.II	durchschn.↑ gegen Kont. (bei 21 üb. Norm)	durchschn.↑ gegen K. (bei 26 üb. Norm)	bei 6 P. positiv	-	Li/A/N	Cyclothym.
Lazarus und Pennie (18)	12	4♂:8♀	~1,6 J	↓sign. gegen Kontr.	-	1	-	-	bei 6 P. positiv	alle euthyr.	Li/ϕ/ϕ	Cyclothym.

In Tabelle 17 sind 11 Querschnittstudien zusammengestellt, die die Schilddrüsenfunktion zu einem bestimmten Zeitpunkt der Lithiumbehandlung erfassen. Als Kontrollgruppen dienten dabei meist Patienten,die entweder gar nicht, oder mit Antidepressiva und/oder mit Neuroleptika behandelt wurden, oder man verwendete Daten aus der Normalbevölkerung.
Mittelt man die Strumahäufigkeit aller dieser Studien, so zählt man 26 Strumen aus einem Versuchsgut von 676 Patienten, was einer Strumainzidenz von 3,8% entspricht. Davon ausgenommen wurde die Studie Nr. 40, die in Bayern, und damit in einem Jodmangelgebiet angefertigt wurde. Dieses Ergebnis konnten auch Berens und Wolff in einer Übersicht über 7 Studien bestätigen, die zum Teil aber identisch sind mit den in Tabelle 17 erwähnten (4). Sie errechneten eine Strumahäufigkeit von 3,1% (34 Strumen/1103 Lithium-Langzeitpatienten) und erhielten so dasselbe Ergebnis, das Schou in seiner ersten Untersuchung angegeben hatte.
B.Wasilewski und W.Greil errechneten dagegen für ihre Patienten, die im Durchschnitt 2 Jahre Lithium erhalten hatten, eine Strumarate von 69,3% (30 Strumen I/62 Patienten, 13 Strumen II/62 Patienten) (40).
Diese erstaunlichen Unterschiede in der Schilddrüsenpathologie rühren anscheinend daher, daß im Jodmangelgebiet Bayern die "Noxe" Lithium auf bereits vorgeschädigtes Schilddrüsengewebe gestoßen ist.

Manche Autoren behaupten sogar, daß Lithium nur bei einer bereits beeinträchtigten Schilddrüse eine Struma oder andere Hypothyreosesymptome verursachen kann. (Beeinträchtigung z.B. durch Jodmangel oder Hashimoto-Thyreoiditis) (1, 33). Auch das Geschlecht ist ein "Risikofaktor": Frauen entwickeln unter Lithium ungefähr 8 bis 10 mal häufiger eine Struma als Männer (1, 38). Dagegen scheint das Alter der Patienten, die Dauer der Behandlung, die Höhe des Lithium-Spiegels, sofern er sich im therapeutischen Bereich befindet, und die Art der psychiatrischen Erkrankung die Strumahäufigkeit nicht zu beeinflussen (1).
Tabelle 17 gibt darüber hinaus einen Überblick über die Art der untersuchten Schilddrüsenparameter und die Häufigkeit ihrer Veränderung unter Lithium. Außer bei 2 Autoren (29, 42) ist der PBJ- oder der T_4-Spiegel gegenüber Kontrollgruppen erniedrigt. Soweit untersucht, war der basale TSH-Spiegel in allen Studien, zumindest bei einigen Patienten, erhöht, wobei die Kriterien für den Begriff "erhöht" nicht überall die gleichen waren. McLarty und B.Wasilewski kontrollierten auch den TSH_2-Spiegel; er war bei 50% ihrer Patienten erhöht (40, 23). 5,8% aller in Tabelle 17 aufgeführten Patienten (62/1063) wiesen erhöhte Antikörpertiter gegen Schilddrüsengewebe auf.
Die Interpretation all dieser Daten ist manchmal etwas problematisch, da keine Vergleichswerte von vor Beginn der Lithiumbehandlung existieren. Auch ist die Art und Dosierung psychotroper Zusatz-

medikation, die selbst wiederum oft eine Veränderung der Schilddrüsenfunktion bewirkt, meist unbekannt. Wie oben erwähnt, sind die Kriterien zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktionslage oft sehr unterschiedlich, z.B. wurde die Diagnose "Hypothyreose" manchmal anhand klinischer Symptomatik (15, 29, 19), manchmal aufgrund biochemischer Parameter (21, 12, 42, 6, 20, 23, 40) gestellt.
Wie aus Tabelle 17 ersichtlich ist, wurden all diese Untersuchungen relativ spät im Behandlungsverlauf, ungefähr nach 1,5 - 5 Jahren, angestellt. Damit werden natürlich nur Langzeitwirkungen von Lithium erfaßt. Eventuell vorübergehende Effekte, wie sie bei der Einstellung auf Lithium auftreten können, kommen eher in sogenannten "Längsschnittstudien" zur Geltung. Für diese Studien werden die Patienten vor und eine gewisse Zeit nach der Einstellung auf das Medikament untersucht. Die Patienten können dabei als ihre eigene Kontrollgruppe dienen.

Tabelle 18: Lithium - Langsschnitt

Autor	Pat.-zahl	Geschl. ♂ : ♀	Dauer d. Lithium-Behandl.	PBJ / T_4	T_3	vergr. Schild-drüse	Basal - TSH (TSH_1)	TSH_2	Anti-körper pos.	Klinik	Medikation	Diagnose
Sedvall (31)	13	-	0 - 14 T.	PBJ↓↓ h. sig	-	-	-	-	-	-	Li/Ø/Ø	Cyclothymie
Rogers (28)	12	3♂ : 9♀	0 - 15Mon.	PBJ↓↓ h.sign	-	-	-	-	-	1 klin. Hypothyr.	Li/N/A	Cyclothymie
Burrow (5)	9	-	0 - 4 Wo.	T_4↓ n.sign.	-	1	↑ n.sign.	-	-	-	Li N/Hy=dantoin/ Pille	Mood dis=orders
Lazarus und Bennie (19)	7	-	0 - 3Mon.	PBJ↓	-	-	-	-	-	-	-	-
Lazarus und Bennie (18)	13	8♂ : 5♀	0 - 3Mon.	PBJ, T_4↓ n.sign.	-	Szint. Gewicht sign.	↑ sign.	-	0	alle euthyr.	Li/A/N	Cyclothymie
Emerson (6)	27	-	0 - 3Mon.	T_4↓ n.sign.	-	2	↑↑ h.sign.	-	0	alle euthyr.	Li/Ø/Ø	Cyclothymie
Gershon und Shopsin (33)	1	-	0 - 2 Wo.	T_4 gleich		-	↑	↑↑	-	-	Li/Ø/Ø	-
Lauridsen und Kirkegaard (15)	8	-	0 - 3 Wo.	T_4 gleich	gleich	-	gleich	↑ sign.	-	-	Li/Ø/Ø	Gesunde
Rifkin (27)	12	-	0 - 6 Wo.	PBJ, T_4↓ sign.	-	-	-	-	-	-	Li/Ø/Ø	emotionally unstable cha racter dis=orders
McCarty (23)	4	1♂ : 3♀	0 - 6Mon.	T_4 gleich	gleich	-	↑ n.sign.	↑↑	-	-	Li/Ø/Ø	affective disorders
Takahashi (36)	8	3♂ : 5♀	0 - 4 Wo.	T_4↓ n.sign.	-	-	↑ sign.	↑ sign.	-	-	Li/Ø//Ø	Manie
Villeneuve (38)	149	56♂ :93♀	0 -88 Wo.	PBJ, T_4 gleich	-	-	-	-	-	22 klin. 7 prakln. hypothyr.	Li/?/?	affective disorders, Schizophrenie
Eigene Werte	9	3♂ : 6♀	0 - 3Mon.	T_4 gleich	↑ sign.	3 Str. I 2 Str. II	↑ sign.	↑↑ h.sign.	-	1 prakln hypothyr.	Li/A/N	Cyclothymie

Bei Tabelle 18 fällt auf, daß die einzigen Fälle von klinisch manifester Hypothyreose in Studien erwähnt wurden, die sich über einen verhältnismäßig langen Zeitraum erstreckten (28 , 38).
Diese Untersuchungen wurden nur deshalb in die Tabelle "Einstellungsstudien" aufgenommen, da auch Daten vor Behandlungsbeginn angegeben wurden und somit Vergleichsmöglichkeiten zum Zustand vor Lithium bestehen. Bei allen anderen Studien, die meist einen Beobachtungszeitraum von zwei Wochen bis drei Monaten erfassen, sind keine klinischen Hypothyreosefälle bekannt geworden. In diesem Zeitraum kann die Schilddrüse den durch Lithium verursachten Defekt offenbar noch kompensieren.

4.2 Besprechung eigener Ergebnisse

Eine Vergrößerung der Schilddrüse macht sich nach meinen Beobachtungsn mitunter schon nach 4 Wochen bemerkbar. Zu diesem Zeitpunkt wurden in der vorliegenden Studie 2 Strumen bemerkt, die vor Lithiumgabe noch nicht bestanden hatten; N.Burrow fand 1971 unter seinen 9 Patienten einen mit einer Struma (5).
Zur Beurteilung der Ergebnisse nach einem dreimonatigen Behandlungsverlauf mit Lithium liegen drei vergleichbare Studien vor. In meiner Studie konnte ich nach drei Monaten Lithium-Medikation unter 9 Patienten 3 mit einer Struma I.Grades und 2 mit einer Struma II.Grades finden.
Die Strumahäufigkeit beträgt somit 55,5%. Dazu ist allerdings zu bemerken, daß hier schon vor Beginn der Lithium-Behandlung bei drei Patienten (33 %)

eine Struma diagnostiziert wurde. Lazarus und Bennie objektivierten die nur durch Tastbefund festgestellte Schilddrüsenvergrößerung durch szintigraphische Befunde: bei 8 ihrer 13 untersuchten Patienten war das Schilddrüsengewicht, teilweise sogar ganz erheblich, gestiegen (18). C.H.Emerson und Mitarbeiter fanden dagegen 2 Strumen unter 27 Patienten, was einer Strumainzidenz von 7,4% entspricht (6).
Der erhebliche Unterschied in der Schilddrüsenpathologie zwischen meinen und C.H.Emersons Ergebnissen ist sicher auch dadurch bedingt, daß bei meinen Patienten der strumogene Effekt von Lithium auf zum Teil durch Jodmangel bereits vorgeschädigtes Schilddrüsengewebe gestoßen ist.
Während Emerson angibt, daß seine Patienten keine Zusatzmedikation erhalten hatten, erhielten die Patienten in meiner Studie zusätzlich Antidepressiva und Neuroleptika, wenn auch nicht in hoher Dosierung.
In der Literatur findet man viele widersprüchliche Angaben zum Verhalten des Thyroxinspiegels während der ersten Wochen und Monate einer Lithium-Behandlung. Das ist zum Teil darauf zurückzuführen, daß der früher oft untersuchte PBJ-Spiegel nicht nur proteingebundenes Thyroxin erfaßt, sondern auch, wenn auch in wesentlich geringerem Maße, proteingebundenes Trijodthyronin. Darüberhinaus enthält er auch organische Jodverbindungen, wie sie z.B. in Darmdesinfizientien oder in Röntgenkontrastmitteln vorkommen. PBJ- und Thyroxinwerte sind also nur bedingt miteinander vergleichbar.

Zum zweiten müssen kurzfristige (bis 6 Wochen), zum Teil vorübergehende Effekte von Lithium auf den Thyroxinspiegel von mittel- (3 Monate) und langfristigen (1 Jahr) unterschieden werden. In der vorliegenden Studie sank innerhalb des ersten Behandlungsmonats mit Lithium der mittlere Thyroxinspiegel vorübergehend ab; er lag nach zweiwöchiger Behandlung fast signifikant ($p = 0,07$) unter dem Ausgangswert, stieg aber bis zur vierten Woche wieder leicht an.

Dieser Befund wird durch die meisten der in Tabelle 18 aufgeführten Studien bestätigt. Faßt man dort alle Untersuchungen zusammen, die sich über einen Zeitraum von zwei bis höchstens 6 Wochen erstrecken (31, 5, 33, 15, 27, 36), so lassen sich folgende Ergebnisse ermitteln: bei 4 der 6 Studien (42/51 Patienten) ist der Thyroxinspiegel im Serum gegenüber dem Ausgangswert erniedrigt, davon bei 2 Studien (25/51 Pat.) signifikant, bei den anderen zwei nicht signifikant (17/51 Pat.). Bei zwei weiteren Studien (9/51 Pat.) blieb der mittlere Thyroxinspiegel unverändert.

Insgesamt läßt sich zu diesem Zeitpunkt also eine Tendenz zu einer Erniedrigung des Thyroxinspiegels feststellen.

Nach dreimonatiger Lithium-Medikation ist in der vorliegenden Studie der mittlere Thyroxinspiegel wieder gleich hoch wie der Ausgangswert, während er in allen 3 dieser Arbeit vergleichbaren Untersuchungen (19, 18, 6) niedriger ist als der Wert vor Behandlung. Die Autoren geben aber an, daß die Unterschiede nicht signifikant sind. Auf lange Sicht ist dagegen

eine eindeutige Tendenz zur Erniedrigung des Thyroxinwertes festzustellen (Vgl. Tab. 17)
Neben dem Befund eines im Vergleich zu den Ergebnissen anderer Studien relativ hohen Thyroxindurchschnittswertes nach dreimonatiger Lithium-Medikation ist auch der mittlere Trijodthyronin-Spiegel zu diesem Zeitpunkt in meiner Untersuchung auffällig: er ist gegenüber dem Ausgangswert signifikant, bis an die Grenze des Normbereichs erhöht.
In der Literatur finden sich nur spärliche Angaben über den Einfluß von Lithium auf den T_3-Spiegel. Bei 8 gesunden Probanden, die C.Kirkegaard 1973 testete, waren nach dreiwöchiger Lithium-Medikation keine Veränderungen festzustellen (15), ebenso wie bei 4 psychiatrischen Patienten, die McLarty 6 Monate mit Lithium behandelt hatte (23). Die einzige Studie, die den oben genannten Befund (erhöhter T_3-Spiegel nach dreimonatiger Lithium-Medikation) annähernd bestätigen konnte, war die Querschnittsstudie von B.Wasilewski, die allerdings im gleichen Haus, also mit Patientengut aus derselben jodarmen Gegend, angefertigt wurde. Er stellte bei 62 Patienten, die durchschnittlich 2 Jahre mit Lithium behandelt worden waren, einen geringfügig höheren T_3-Mittelwert fest, als bei einer Kontrollgruppe, die mit anderen Psychopharmaka, nicht aber mit Lithium behandelt worden war (40).
Bei der geringen Anzahl der in der vorliegenden Studie untersuchten Patienten könnten diese Befunde durchaus Zufallsbefunde sein. Sie bedürfen jedenfalls noch intensiverer Erforschung. Eine Erklärungsmöglichkeit aber könnte man darin sehen, daß

in einem Jodmangelgebiet die periphere Produktion von T_3 durch Mono-Dejodierung von T_4 gesteigert ist. Als Gegenbeispiel dazu kann eine erhöhte T_4/T_3-Ratio im Thyreoglobulin dienen, die Nagataki und Mitarbeiter bei Japanern gefunden haben, die sich im allgemeinen sehr jodreich ernähren (37). D.C.Evered fand dieselbe Konstellation (T_4 normal, T_3 erhöht, TSH_1 erhöht) bei 2 Patienten mit der Diagnose "Subclinical Hypothyroidism". Er bezeichnet eine Erhöhung des T_3-Spiegels als einen Teil eines Anpassungsmechanismus an eine hypothyreote Stoffwechsellage (7). Auf jeden Fall aber wird deutlich, daß die Überprüfung der peripheren Schilddrüsenhormone allein nicht genügt, um eine beginnende Hypothyreose festzustellen.

Ein weit genaueres Maß für die Schilddrüsenfunktion sind die Parameter des TRH-Tests: TSH_1 und TSH_2. Die Angabe von TSH_2 bringt gegenüber der von ΔTSH keine Vorteile, da sie eine fast vollständige Korrelation aufweisen, wie aus Tabelle 14 ersichtlich ist.

D.C.Evered hat die Hypothyreose als graduelles Phänomen beschrieben (7). Kleinste Veränderungen der Schilddrüsenfunktion sind gegeben, wenn nur der TSH_2-Spiegel solitär erhöht ist, alle anderen Parameter aber unverändert sind. C.Kirkegaard fand diese Konstellation bei 8 freiwilligen Versuchspersonen, die drei Wochen lang Lithium eingenommen hatten (15). In allen anderen zeitlich vergleichbaren Studien in Tabelle 18 (5, 33, 36) war darüberhinaus noch der Basal-Thyreotropin-Spiegel erhöht, manchmal sogar in Verbindung mit einem leicht, nicht signifikant,

erniedrigten Thyroxin-Spiegel (5, 36). Die etwas größere Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion in diesen Untersuchungen kann dadurch erklärt werden, daß hier psychiatrische Patienten getestet wurden, die vor Lithium sicher oft eine Vorbehandlung mit Neuroleptika oder Antidepressiva erhalten hatten,und dadurch schon vor Lithium-Medikation eine, wenn auch minimale Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion aufwiesen. Dieser Befund eines erhöhten Basal-Thyreotropinwertes bei normalem, oder ganz leicht erniedrigtem Thyroxinspiegel ist als präklinische Hypothyreose definiert.

Nach dreimonatiger Behandlung zeigten 7 von 9 Lithium-Patienten der vorliegenden Studie diese Konstellation. Der mittlere TSH_1-Wert war zu diesem Zeitpunkt gegenüber dem Ausgangswert signifikant erhöht, was sich auch in den anderen Untersuchungen, die sich über 3 Monate erstreckten (6, 18, s. Tab. 18) bestätigte. Der mittlere TSH_2-Spiegel, der in den beiden anderen Studien nicht überprüft worden war, ist bei meiner Lithium-Gruppe bis zum Ende der Untersuchungszeit statistisch signifikant fast um das Dreifache gestiegen, bei der Neuroleptika-Gruppe (statistisch nicht signifikant) fast um das Doppelte, während sich der TSH_2-Spiegel der Antidepressiva-Gruppe überhaupt nicht verändert hat.

Die Wirkung von Antidepressiva auf die Schilddrüse ist noch umstritten. R.R.Fieve und Mitarbeiter fanden im Szintigramm die gleiche Häufigkeit von Strumen, nämlich 30%, bei einer Gruppe, die zwischen 1,5 und 6,5 Jahren Imipramin erhalten hatte wie bei einer vergleichbaren "Lithium-Gruppe" (9).

Die hohe Strumaincidenz in dieser Studie rührt, wie auch die Autoren glauben, wohl daher, daß mit Hilfe der Szintigraphie viel feinere Unterschiede in der Schilddrüsengröße erfaßt werden können als bei der Palpation mit der Hand. C.Kirkegaard und Mitarbeiter untersuchten die Schilddrüsenfunktion vor und nach 8-tägiger Imipraminbehandlung bei 8 Patienten. Im TRH-Stimulations-Test konnten sie keine Veränderungen von ΔTSH gegenüber dem Ausgangswert feststellen (15). Dieser Befund wurde auch durch meine eigenen Untersuchungen, die die ersten drei Behandlungsmonate mit Antidepressiva erfaßten, bestätigt. Die Parameter des TRH-Tests, (TSH_1, TSH_2, ΔTSH) sanken bis zur dritten Behandlungswoche gegenüber dem Ausgangswert etwas ab, hatten diesen aber nach drei Monaten ungefähr wieder erreicht.

Neuroleptika scheinen eher eine mit Lithium vergleichbare Wirkung auf die Schilddrüsenfunktion zu haben. In der vorliegenden Untersuchung verhielt sich die Schilddrüsenfunktion der Patienten, die auf Neuroleptika eingestellt wurden, analog der der Lithium-Gruppe, lediglich daß der Effekt nicht so ausgeprägt und statistisch nicht signifikant war. Nach zweimonatiger Behandlung ist Thyroxin abgesunken, Trijodthyronin (vermutlich kompensatorisch) erhöht. Die Parameter des TRH-Tests sind alle erhöht, davon ΔTSH fast auf das Doppelte. Kirkegaard und Mitarbeiter fanden ebenfalls bei Patienten, die kurzzeitig unter Neuroleptika standen, als erstes Zeichen einer beginnenden hypothyreoten Stoffwechsellage einen signifikanten Anstieg von ΔTSH

gegenüber den Daten vor Behandlung (15). Sie berichteten weiterhin, daß diese Befunde mit der Hypothese von Horn und Snyder im Einklang stehen, daß Chlorpromazin die Dopaminrezeptoren hemmt, die bekanntlich die von TRH stimulierte TSH-Ausschüttung verringern (15).
Daß Lithium eine sogenannte "präklinische Hypothyreose" und in seltenen Fällen auch eine klinisch manifeste Hypothyreose verursachen kann. wird heute im allgemeinen kaum noch bestritten. Die Auswirkungen von Lithium auf die Niere hingegen sind bis jetzt noch kaum gründlich erforscht worden, so daß zum jetzigen Zeitpunkt noch keine allgemein gültigen Aussagen über mögliche Nierenschäden bei langdauernder Lithium-Medikation gemacht werden können.
In der vorliegenden Untersuchung war der Kreatininmittelwert in der dritten Behandlungswoche signifikant gegenüber dem Ausgangswert erhöht. Er überschritt aber im weiteren Verlauf die obere Normgrenze nicht, und sank bis zum Ende der dreimonatigen Untersuchungszeit wieder leicht ab. Es handelte sich hier also höchstens um eine vorübergehende Einschränkung der Nierenfunktion bei Einstellung auf Lithium-Salze.
G.Bucht und A.Wahlin stellten dagegen bei 60 Patienten, die Lithium zwischen 2 Monaten und 11 Jahren eingenommen hatten, eine beträchtlich verringerte Konzentrationsfähigkeit der Niere fest, deren klinisch-chemisches Korrelat eine verringerte Osmolalität des Urins war. Bei gleichzeitiger Gabe von Neuroleptika war die Beeinträchtigung der Nieren-

funktion noch ausgeprägter (8). Auch Hansen und Mitarbeiter berichteten von einer gestörten Nierenfunktion bei 16% der Patienten, die mehr als 6 Monate Lithium eingenommen hatten. Die Konzentrationsfähigkeit der Niere war verschlechtert, die glomeruläre Filtrationsrate verringert. Durch Nierenbiopsie ließen sich auch morphologische Veränderungen feststellen (2).
Zweifellos sind noch weitergehende Untersuchungen nötig, um feststellen zu können, ob Lithium bei langdauernder Anwendung wirklich klinisch bedeutsame Nierenschäden verursacht. Ein positiver Befund in dieser Richtung wäre umso bedenklicher, da wegen der geringen therapeutischen Breite von Lithium eine Niereninsuffizienz die wichtigste Kontraindikation gegen dieses Medikament darstellt.

An anderen Organen (Leber, Knochenmark) konnten mit den üblichen Routine-Labortests in dieser Studie keine Veränderungen gefunden werden; es sind jedoch auch hier noch weitere Untersuchungen nötig, um jeden Verdacht ausschließen zu können.
Dagegen zeigten sich andere Nebenwirkungen von Lithium, wie z.B. Übelkeit, Gewichtszunahme, Verstärkung einer Akne oder Potenzverlust, besonders bei Beginn der Behandlung. Dies könnte u.a. dafür verantwortlich sein, daß die "Stimmung" gemessen mit dem Selbstbefindlichkeitsbogen nach v.Zerssen nach dreimonatiger Behandlung mit Lithium unter den Ausgangswert abgefallen war.
Daß nach langdauernder Einnahme von Neuroleptika Parkinson-ähnliche Krankheitsbilder entstehen können, ist schon länger bekannt (26). Shopsin und

Gershon, Branchey und Mitarbeiter und J.Kane und Mitarbeiter berichteten jetzt über Rigor und Tremor bei Patienten, die Lithium mehr als ein Jahr eingenommen hatten (14). Bei Patienten dieser Untersuchung, die zum Teil außer Lithium auch Neuroleptika erhalten hatten, machten sich am Ende der dreimonatigen Einstellungsphase auf Lithium Tremor, Schwindel und Koordinationsstörungen bemerkbar. Die Patienten wurden dadurch aber kaum beeinträchtigt.
Manche der Patienten glaubten, unter Lithium relativ bald eine Gedächtnis- und Konzentrationsschwäche, verbunden mit zunehmender Ermüdbarkeit, zu bemerken. Die schlechte Konzentrationsleistung konnte B.Müller-Örlinghausen auch bei 6 gesunden Versuchspersonen nachweisen, die eine Woche lang Lithium eingenommen hatten (24). In Anbetracht der inneren Stabilisierung der Patienten durch Lithium scheint dieser Preis jedoch nicht zu hoch.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Studie vergleicht die Einflüsse von verschiedenen Psychopharmaka auf die Schilddrüsenfunktion während einer dreimonatigen Einstellungsphase. Dabei wurden 9 Patienten, die auf eine Lithium-Langzeitbehandlung eingestellt wurden, untersucht; ebenso 7 Patienten, die eine Behandlung mit Antidepressiva, und 6 Patienten, die eine Behandlung mit Neuroleptika begannen.
Die Untersuchung bestand aus einem klinischen Teil mit Messung des Halsumfangs, Strumapalpation, Erfassung von Hypothyreosesymptomen und einem laborklinischen, bei dem mit Hilfe des TRH-Tests folgende Parameter bestimmt wurden: Thyroxin, Trijodthyronin, Thyreotropin vor und 25 min. nach Injektion von TRH. Der TRH-Test wurde bei allen Patienten durchgeführt. Bei der Lithium-Gruppe wurden darüberhinaus noch die Leber- und Nierenfunktionswerte, Differentialblutbild und Elektrolyte im Serum (Natrium, Kalium) durch die entsprechenden Routine-Laboruntersuchungen bestimmt.
Die Schilddrüsenfunktion der Antidepressiva-Gruppe blieb während des gesamten Beobachtungszeitraumes unverändert. Bei der Lithium-Gruppe blieb der Thyroxinspiegel gegenüber dem Ausgangswert ebenfalls unverändert, während der Trijodthyroninspiegel signifikant anstieg; der basale Thyreotropinspiegel lag bereits in der zweiten Behandlungswoche signifikant über dem Ausgangswert. Der Thyreotropinspiegel nach TRH-Injektion (TSH_2) hatte sich am Ende der dreimonatigen Einstellungsphase fast ver-

dreifacht. 7 von 9 Patienten wiesen nach dreimonatiger Behandlung mit Lithium eine sogenannte "präklinische Hypothyreose" (erhöhte Thyreotropinwerte bei normalem Thyroxinspiegel) auf. Palpatorisch war bei 5 dieser 9 Patienten eine gegenüber dem Ausgangsbefund vergrößerte Schilddrüse festzustellen. Die Schilddrüsenfunktion der Neuroleptika-Gruppe verhielt sich analog der Lithium-Gruppe, nur daß der Effekt nicht so ausgeprägt und statistisch nicht signifikant war.

Die Leberfunktionswerte, das Differentialblutbild und die Elektrolytwerte im Serum (Natrium,Kalium) änderten sich während der dreimonatigen Lithium-Medikation nicht. Der Kreatininwert im Serum stieg von einem Ausgangswert von 0,92 $\pm$ 0,1 mg% vorübergehend in der dritten Woche signifikant ($p = 0,02$) auf 1,07 $\pm$ 0,08 mg% an. Da sich der Kreatininwert jedoch nach dreimonatiger Behandlung mit Lithium vom Ausgangswert nicht signifikant unterscheidet, kann hieraus nicht auf eine beginnende Einschränkung der Nierenfunktion geschlossen werden.

Daß Lithium in der vorliegenden Untersuchung eine im Vergleich zu anderen Studien so starke Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion bewirkt, könnte damit zusammenhängen, daß diese Studie in Bayern, einem Jodmangelgebiet, angefertigt wurde. Auch die Tatsache, daß der Trijodthyroninspiegel trotz hypothyreoter Stoffwechsellage gegenüber dem Ausgangswert erhöht ist, kann mit einer durch Jodmangel bedingten Steigerung der peripheren Produktion von T_3 durch Mono-Dejodierung von T_4 erklärt werden.

6. Literaturverzeichnis

(1) Ayd F.J. (Hrsg.) : Effects of Lithium on Thyroid Function in Man.
Intern. Drug Ther. Newsletter 9,4 (1974)

(2) Ayd F.J. (Hrsg.) : Lithium-Induced Kidney Damage : An Update
Intern. Drug Ther. Newsletter 13,5 (1978)

(3) Baastrup P.C. : Practical Clinical Viewpoints Regarding Treatment with Lithium.
Arch. Gen. Psychiat. 16,162 (1967)

(4) Berens S.C., J. Wolff : The Endocrine Effects of Lithium.
In : F.N. Johnson (Hrsg.) :
Lithium, Research and Therapy. Academic Press, London - New York - San Francisco 1975, S. 443

(5) Burrow G.N., W.R. Burke, J.M. Himmelhoch, R.P. Spencer and J.M. Hershman : Effect of Lithium on Thyroid Function.
J. Clin. Endocr. 32,647 (1971)

(6) Emerson C.H., W.L. Dyson and R.P. Utiger : Serum Thyrotropin and Thyroxine Concentrations in Patients Receiving Lithium Carbonate.
J. Clin. Endocr. 36,338 (1973)

(7) Evered D.C., B.J. Ormston, P.A. Smith, R.Hall, T. Bird : Grades of Hypothyroidism.
Brit. Med. J. 1,657 (1973)

(8) Bucht G., A. Wahlin : Impairment of Renal Concentrating Capacity by Lithium.
Lancet 1,778 (1978)

(9) Fieve R.R., S.R. Platman : Follow-Up Studies of Lithium and Thyroid Function in Manic-Depressive Illness.
Amer. J. Psychiat. 125,149 (1969)

(1o) Greil W. : Lithium-Prophylaxe
Med. Welt 27,517 (1976)

(11) Greil W. : Therapie mit Lithiumsalzen und Rezidivverhütung bei phasischen Psychosen.
Therapiewoche 27,1286 (1977)

(12) Grona R., W. Greil, G. Jungkunz und P. Engel-Sittenfeld : Verhaltenstherapie in der Gruppe als psychologische Zusatzbehandlung bei der Lithiumprophylaxe affektiver Psychosen.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 28.1521 (1978)

(13) Hullin R.P. : The Place of Lithium in Biological Psychiatry.
Brit. J. Psychiat. S. 95

(14) Kane J., A. Rifkin, F. Quitkin and D.F. Klein : Expyramidal Side Effects with Lithium Treatment.
Amer. J. Psychiat. 135,851 (1978)

(15) Kirkegaard C., U.B. Lauridsen, J. Nerup : Lithium and the Thyroid.
Lancet 2,1210 (1973)

(16) Kuschinsky G., H. Lüllmann : Antidepressiva. In : Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, 7. Auflage S. 221 (1976) Georg Thieme Verlag Stuttgart

(17) Lauridsen U.B., C. Kirkegaard and J. Nerup : Lithium and the Pituitary-Thyroid Axis in Normal Subjects.
J. Clin. Endocr. 39,383 (1974)

(18) Lazarus J.H., E.H. Bennie : Effect of Lithium on Thyroid Function in Man.
Acta Endocrinol. 70,226 (1972)

(19) Lazarus J.H., E.H. Bennie : Lithium-Induced Thyroid Dysfunction.
Lancet 2,44 (1972)

(20) Lindstedt G., P.A. Lundberg, M. Töfft, H.O. Akesson and R. Öhmann : Serum Thyrotropin and Hypothyroidism.
Clinica Chimica Acta 48,127 (1973)

(21) Lindstedt G., L.A. Nilson, J. Waldinger, A. Skott and R. Öhmann : On the Prevalence, Diagnosis and Management of Lithium-Induced Hypothyroidism in Psychiatric Patients.
Brit. J. Psychiat. 130,452 (1977)

(22) Maletzky B., P.H. Blackly : The Use of Lithium in Psychiatry
Butterworths, London, S. 9

(23) McLarty D., J.H. O'Boyle, C.A. Spencer, J.G. Ratcliff : Effect of Lithium on Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Function in Patients with Affective Disorders.
Brit. Med. J. 3,623 (1975)

(24) Müller-Örlinghausen B., H. Bauer, W. Girke, S. Kanowski, N. Gonzales : Impairment of Vigilance and Performance under Lithium-Treatment.
Pharmakopsychiat. 10,67 (1977)

(25) Müller-Örlinghausen B. : 10 Jahre Lithium-Katamnese.
Nervenarzt S. 483 (1977)

(26) Poeck K. : Neurologie.
Springer, Berlin - Heidelberg - New York S.397 (1974)

(27) Rifkin A., F. Quitkin, A.G. Blumberg and D.F. Klein : The Effect of Lithium on Thyroid Functioning : A Controlled Study.
J. Psychiat. Res. 10,115 (1974)

(28) Rogers M.P. and P.C. Whybrow : Clinical Hypothyroidism Ocurring During Lithium Treatment : Two Case Histories and a Review of Thyroid Function in 19 Patients.
Amer. J. Psychiat. 128,158 (1971)

(29) Schou M., A. Amdisen, S.E. Jensen, T. Olsen : Occurrence of Goitre During Lithium Treatment.
Brit. Med. J. 3,710 (1968)

(30) Schou M. : Prophylactic and Maintenance Therapy in Recurrent Affective Disorders.
In : D.M. Gallant, G.M. Simpson (Hrsg.): Depression : Behavioral, Biochemical, Diagnostic and Treatment Concepts.
Spectrum Publications, INC, New York, S. 309 (1976)

(31) Sedvall G., B. Jönsson and U. Petterson : Evidence of an Altered Thyroid Function in Man During Treatment with Lithium Carbonate.
Acta Psychiat. Scand. 207,59 (1969)

(32) Shopsin B. : Effects of Lithium on Thyroid Function.
Dis. Nerv. Syst. 31,237 (1970)

(33) Shopsin B., M. Blum and S. Gershon : Lithium-Induced Thyroid Disturbance : Case Report and Review.
Comprehensive Psychiatry 10,215 (1969)

(34) Shopsin B., L. Shenkman, M. Blum and C.S. Hollander : Triidothyronine and Thyroid-Stimulating Hormone Response to Thyrotropin-Releasing Hormone : Newer Aspects of Lithium-Induced Thyroid Disturbance in Man.
In : A.J. Prange (Hrsg.) : The Thyroid Axis, Drugs and Behavior.
Raven Press, New York, S. 177 (1974)

(35) Stern S., A. Frazer, J. Mendels and C. Frustaci: Distribution of the Lithium Ion in Endocrine Organs of the Rat.
Life Sciences 20,1669 (1977)

(36) Takahashi S., H. Kondo, M. Yoshimura and J. Ochi : Thyroid Function Levels and Thyrotropin Responses to TRH-Administration in Manic Patients Receiving Lithium Carbonate.
Folia Psychiat. et Neurol. 29,221 (1975)

(37) Vagenakis A.G., B. Rapoport, F. Azizi, G.I. Portnay, L.E. Braverman and S.H. Ingbar : Hyperresponse to Thyrotropin-Releasing-Hormone Accompanying Small Decreases in Serum Thyroid Hormone Concentrations.
J.Clin.Invest. 54,913 (1974)

(38) Villeneuve A., J.Gautier, A. Jus, D. Perron : The Effect of Lithium on Thyroid in Man.
Int. J. Clin. Pharmakol. 9,75 (1974)

(39) Wasilewski B. : Lithium und die Schilddrüse.
Psychiatrie-Symposium in Basel, November 1977

(40) Wasilewski B. und W. Greil : Schilddrüsenfunktion bei der Lithiumprophylaxe.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 28,1297 (1978)

(41) West A. : Adverse Effects of Lithium Treatment.
Brit. Med. J. 2,642 (1977)

(42) Wilkin T.J., B.E. Storey, T.E. Isles, J. Crooks, J.S. Beck : High TSH Concentrations in "Euthyroidism" : Explanation Based on Control-Loop Theory.
Brit. Med. J. 1,993 (1977)

(43) v.Zerssen D. : Selbstbeurteilungs-Skalen zur Abschätzung des "subjektiven Befundes" in psychopathologischen Querschnitt- und Längsschnittuntersuchungen.
Arch. Psychiat. Nervenkr. 217,299 (1973)

LEBENSLAUF

Am 25. Juli 1954 wurde ich, Roswitha Hofer, als ältere von zwei Töchtern des Studiendirektors Georg Hofer und seiner Frau Hermine Hofer, Oberlehrerin, in Kempten geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule und des neusprachlichen Zweigs des Carl-von-Linde-Gymnasiums in Kempten legte ich 1974 die Reifeprüfung ab.

Im November 1974 begann ich mein Medizinstudium an der Ludwigs-Maximilians-Universität in München, an der ich im März 1980 das zweite Staatsexamen ablegte.

Am 2. Juni 1980 heiratete ich den Studienreferendar Michael Ströse, behielt aber meinen Familiennamen.

elbstbefindlichkeitsbogen nach v.Zerssen

Uhrzeit: .....

me: ..... Geb.Dat.:..... Stat.: ..... Datum:.....

folgenden finden Sie eine Reihe von Eigenschaftspaaren. Bitte entscheiden Sie ohne lange zu überlegen - welche der beiden Eigenschaften Ihrem augenblicklichen stand am ehesten entspricht. Machen Sie in das Kästchen vor der eher zutreffenden genschaft ein Kreuz. Nur wenn Sie sich gar nicht entscheiden können, machen Sie n Kreuz in die Spalte "weder-noch". Lassen Sie keine Zeile aus!

h fühle mich jetzt:

er		eher		weder-noch
	frisch		matt	
	teilnahmslos		teilsnahmsvoll	
	froh		schwermütig	
	erfolgreich		erfolgslos	
	gereizt		friedlich	
	entschlußlos		entschlußfreudig	
	lustig		weinerlich	
	wohlgelaunt		verstimmt	
	appetitlos		appetitfreudig	
	gesellig		zurückgezogen	
	minderwertig		vollwertig	
	entspannt		gespannt	
	glücklich		unglücklich	
	scheu		zugänglich	
	sündig		rein	
	sicher		bedroht	
	verlassen		umsorgt	
	ausgewogen		innerlich getrieben	
	selbstsicher		unsicher	
	elend		munter	
	beweglich		starr	
	müde		ausgeruht	
	zögernd		bestimmt	
	ruhig		unruhig	
	lahm		schwungvoll	
	nutzlos		unentbehrlich	
	schwerfällig		lebhaft	
	überlegen		unterlegen	

Beschwerdeliste

bei Patienten unter Lithium-Therapie

Name des Patienten : geb. :

Datum :

		gar-nicht	gering	mittel	stark
Akne	(0)				
Angina pectoris	(+)				
Appetitminderung	(-)				
Appetitsteigerung	(+)				
Belastungsdyspnoe	(+)				
Durchfall (Diarrhoe)	(+)				
Durst	(0,+)				
Erbrechen	(0)				
Exophtalmus	(0,+)				
Fader Mundgeschmack	(0)				
Gewichtsabnahme	(+)				
Gewichtszunahme	(0,-)				
Haarausfall	(0)				
Häufiger Stuhlgang	(+)				
Herzklopfen	(+)				
Kälteempfindlichkeit	(-)				
Magenschmerzen, Völlegefühl	(0)				
Mundtrockenheit	(0)				
Obstipation	(-)				
Ödeme, prätibial	(-)				
Ödeme, andere	(-)				
Polyurie	(0)				
Purigo	(0)				
Regelbeschwerden (♀)	(0)				
Schweissneigung, verm. Schwitz.	(+)				
Struma (-Entwicklung)	(0,-)				
Übelkeit	(0)				
vermindertes Schwitzen	(-)				
Wärmeempfindlichkeit	(+)				

		gar-nicht	gering	mittel	stark
Ermüdbarkeit	(-)				
Gedächtnisschwäche	(O)				
Geistige Verlangsamung	(-)				
Konzentrationsschwäche	(O)				
Libidoverlust	(O)				
Nervosität	(+)				
Potenzverlust	(O)				
Verlangsamung, Antriebsmind.	(-)				
Vorübergehende Verwirrtheit	(O)				
Adynamie	(O)				
Ataxie	(O)				
Dysarthr. Störungen	(O)				
Eleptif. Krampfanfälle	(O)				
Extrapyramidale Störungen	(O)				
Faszikuläre Zuckungen	(O)				
Hyperkinesien	(O)				
Muskelschmerzen	(O)				
Muskelschwäche	(O)				
Parästhesien	(O)				
Schwindel	(O)				
Sehstörungen	(O)				
Tremor	(O)				
Wortfindungsstörungen	(O)				
Sonstige :					

Bemerkungen :

\+ Beschwerden bei Schilddrüsenüberfunktion

\- Beschwerden bei Schilddrüsenunterfunktion

O Nebenwirkungen der Lithiumbehandlung

Lithium-Gruppe :

	Vor Li.	1.Wo.	2.Wo.	3.Wo.	4.Wo.	2 Mon.	3 Mon.	
M.A.	4,4	-	-	-	5,1	-	11,7	T_4-CBPA
K.K.	5,6	-	3,9	3,8	3,2	-	3,6	
R.E.	6,4	5,4	5,3	6,5	-	-	5,3	
K.D.	6,6	6,3	4,8	6,5	5,4	5,4	-	
G.L.	7,0	6,3	5,7	8,5	5,9	6,3	-	
G.A.	8,9	5,4	-	-	8,2	-	7,0	
K.T.	8,0	5,3	5,0	5,8	-	-	6,9	
S.W.	5,8	6,2	7,0	6,8	7,0	-	7,5	
R.U.	3,9	4,0	-	2,8	-	-	4,5	
M.A.	113	-	-	-	115	-	115	T_3-RIA
K.K.	142	-	126	132	96	-	307	
R.E.	135	105	120	113	-	-	103	
K.D.	-	155	98	60	60	129	-	
G.L.	145	130	114	64	76	215	-	
G.A.	195	46	-	-	152	-	270	
K.T.	147	60	56	75	-	-	-	
S.W.	76	95	167	172	151	-	253	
R.U.	137	150	138	134	-	-	209	
M.A.	35,1	-	-	-	49,5	-	59,2	T_3-in-vitro
K.K.	54,6	-	62,6	63,2	58,2	-	60,5	
R.E.	58,7	54,4	59,7	59,7	-	-	68,3	
K.D.	55	55,8	61,1	52	-	60,7	-	
G.L.	52,6	56,8	64,7	57,3	-	-	-	
G.A.	52,5	-	-	-	74,9	-	-	
K.T.	57,9	-	59,1	-	-	-	51,4	
S.W.	57,4	-	61,8	63	-	-	61,1	
R.U.	63,6	-	65,4	66,9	-	-	54,8	

ANHANG 2

Lithium-Gruppe :

	Vor Li.	1. Mo.	2. Mo.	3. Mo.	4. Mo.	2 Mon.	3 Mon.	
M.A.	1,1	-	-	-	3,4	-	2,3	ΔTSH_1
K.K.	1,5	-	2,8	4,3	4,2	-	11,7	
R.E.	1,6	4,4	3,8	3,9	-	-	6,2	
K.D.	3,1	2,9	3,0	4,1	3,5	5,3	-	
G.L.	1,0	2,0	2,8	2,8	1,0	3,7	-	
G.A.	2,2	4,1	-	-	3,6	-	3,4	
K.T.	1,9	1,8	2,0	1,8	-	-	3,5	
S.W.	1,4	1,4	2,4	3,4	2,5	-	4,1	
R.U.	1,0	1,8	2,4	-	-	-	2,1	
M.A.	7,6	-	-	-	26,6	-	17,7	TSH_2
K.K.	8,7	-	16,3	13,7	21,8	-	52,2	
R.E.	22,9	37,5	26,4	37,7	-	-	53,9	
K.D.	15,9	13,6	16,9	25,7	39,3	33,0	-	
G.L.	7,6	2,6	15,4	19,3	12,2	31,7	-	
G.A.	12,2	26,8	-	-	-	-	35	
K.T.	8,1	10,2	14,7	11,1	-	-	22	
S.W.	7,3	7,0	9,3	12,9	11,1	-	17,6	
R.U.	10,1	11,7	17,1	-	-	-	19,3	
M.A.	6,5	-	-	-	23,2	-	15,4	Δ TSH
K.K.	7,2	-	13,5	9,2	17,6	-	46,6	
R.E.	21,3	33,1	22,6	33,8	-	-	47,7	
K.D.	12,8	10,7	13,9	21,6	35,8	27,7	-	
G.L.	6,6	0,6	12,6	16,5	11,2	28,0	-	
G.A.	10,0	22,7	-	-	-	-	31,6	
K.T.	6,2	8,4	12,7	9,3	-	-	18,5	
S.W.	5,9	5,6	6,9	9,5	8,6	-	12,5	
R.U.	9,1	9,9	14,7	-	-	-	17,2	

ROHWERTE 3

Antidepressiva-Gruppe :

	Vor A.	3.Wo.	5.Wo.	3 Mon.	
H.K.	-	8,9	8,7	6,9	T_4-CBPA
.E.	6,4	-	5,0	4,8	
P.F.	5,6	6,9	-	6,0	
P.M.	7,0	-	10,8	9,4	
S.A.	11,4	8,3	7,4	7,8	
T.T.	5,4	4,5	3,8	-	
W.T.	9,2	6,7	7,0	-	
H.K.	-	175	208	158	T_3-RIA
.E.	215	-	132	102	
P.F.	167	175	-	126	
P.M.	142	-	218	197	
S.A.	283	-	198	140	
T.T.	150	203	92	-	
W.T.	293	149	199	-	
H.K.	-	59,3	57,9	62,9	T_3-in-
P.E.	59	-	56,6	55,3	vitro
P.F.	65,1	58,5	-	57,8	
P.M.	64,2	-	53,4	50,2	
S.A.	64,4	54,4	64,6	60,8	
T.T.	62,3	59,2	53,6	-	
W.T.	67,6	62,9	64,5	-	
H.K.	-	2,5	4,0	5,7	TSH_1
P.E.	6,1	-	2,8	2,5	
P.F.	5,2	2,1	-	0,6	
P.M.	2,0	-	1,6	2,2	
S.A.	0,3	0,6	0,5	0,5	
T.T.	0,9	0,8	0,7	-	
W.T.	1,7	2,4	2,5	-	

ROHWERTE 4

Antidepressiva-Gruppe :

	Vor A.	3.Wo.	5.Wo.	2 Mon.	
H.K.	-	16,5	31,5	33,3	TSH
P.E.	42	-	26	27,5	
P.F.	19,3	15,9	-	4,7	
P.M.	6,7	-	8,8	9,4	
S.A.	0,3	0,4	0,6	0,4	
T.T.	5,9	7,5	5,5	-	
W.T.	25	21,7	24,3	-	
H.K.	-	14,0	27,5	33,6	ΔTSH
P.E.	35,9	-	23,2	25,0	
P.F.	14,1	13,8	-	4,1	
P.M.	3,7	-	7,2	7,2	
S.A.	0	0	0,1		
T.T.	5,0	6,7	4,8	-	
W.T.	23,3	18,8	19,[illegible]	-	

ROHWERTE 5

Neuroleptika-Gruppe :

	Vor N.	2 Mon.		Vor N.	2 Mon.	
N.A.	9,9	8,3	T_4	166	262	T_3-RIA
H.M.	10,8	7,9		99	168	
K.K.	7,3	8,8		140	178	
H.H.	15,3	9,6		155	140	
F.T.	11,4	8,5		199	192	
S.B.	9,9	7,7		161	123	
N.A.	0,7	1,5	TSH_1	4,1	7,6	TSH_2
H.M.	0,6	0,6		4,2	5,2	
K.K.	1,2	0,8		6,1	0,8	
H.H.	0,5	1,0		6,6	16,6	
F.T.	3,3	5,0		28,8	59,3	
S.B.	0,7	1,3		2,8	5,2	
N.A.	3,4	6,1	ΔTSH	64,5	53,7	T_3-in-
H.M.	3,6	4,6		[illegible],9	64,4	vitro
K.K.	4,9	0		53,5	54	
H.H.	6,1	15,6		54,2	59,9	
F.T.	25,5	54,3		76,2	74,6	
S.B.	2,1	3,9		59,4	62,5	